



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Correlación de diferentes indicadores de la
concentración de insulina con los factores clásicos de
riesgo cardiovascular en obesos del sexo masculino**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

AUTOR

Freddy Roynall VALDIVIA FERNÁNDEZ DÁVILA

ASESOR

Dra. Luzmila TRONCOSO CORZO

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Valdivia F. Correlación de diferentes indicadores de la concentración de insulina con los factores clásicos de riesgo cardiovascular en obesos del sexo masculino [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código Orcid del autor: 0000-0002-6468-2106

Código Orcid del Asesor: 0000-0003-1075-874X

DNI del Autor: 07387582

Grupo de investigación: Antioxidantes, metabolismo nutricional y salud

Institución que financia parcial o totalmente la investigación:

Autofinanciado

Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación: Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen" EsSalud Av. Grau 800 La Victoria, Lima, Perú. Coordenadas: 12°03'34"S 77°01'20"O /-12.0595657, -77.0222618

Año o rango de años que la investigación abarcó: Año 2014



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA
VICEDECANATO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
SECCIÓN DOCTORAL



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

En la ciudad de Lima, a los diecinueve días del mes de noviembre del año dos mil diecinueve siendo la **1.00 pm**, ante el Jurado de Sustentación, bajo la Presidencia del Dr. **ROBERTO LUÍS SHIMABUKU AZATO**, y los Miembros del mismo, los Doctores:

• DR. ROBERTO LUÍS SHIMABUKU AZATO	PRESIDENTE
• DRA. ALICIA JESUS FERNANDEZ GIUSTI	MIEMBRO
• DR. LUÍS ENRIQUE PODESTÁ GAVILANO	MIEMBRO
• DRA. AURORA VILLAR CHAMORRO	MIEMBRO
• DRA. LUZMILA VICTORIA TRONCOSO CORZO	ASESORA

El postulante al Grado de Doctor en Medicina, es MAGISTER EN NUTRICION CON MENCIÓN EN ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA NUTRICION, don **Freddy Roynall Valdivia Fernández Dávila** procedió a hacer la exposición y defensa pública de su Tesis titulada: **"CORRELACIÓN DE DIFERENTES INDICADORES DE LA CONCENTRACIÓN DE INSULINA CON LOS FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN OBESOS DEL SEXO MASCULINO"**, para optar el grado Académico de Doctor.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, después de la cual obtuvo la siguiente calificación **"B" MUY BUENO 18 (DIECIOCHO)** a continuación, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad de Medicina, proponga que se le otorgue al Magister **Freddy Roynall Valdivia Fernández Dávila**, el Grado Académico de **DOCTOR EN MEDICINA**.

Se expide la presente Acta en seis originales y siendo las 1:45 pm. se da por concluido el acto académico de sustentación.


DRA. FERNÁNDEZ GIUSTI, ALICIA JESÚS
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DR. PODESTÁ GAVILANO, LUÍS ENRIQUE
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DRA. VILLAR CHAMORRO, AURORA
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DRA. TRONCOSO CORZO, LUZMILA VICTORIA
ASESORA DE LA TESIS


DR. SHIMABUKU AZATO, ROBERTO LUÍS
PRESIDENTE DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

Dedicado a:

Mis padres: René (QEPD) y Norma

Mi esposa Sonia

Mis hijos: Silvia y Freddy Andrés

Índice General

Índice General.....	iv
Lista de Cuadros.....	v
Lista de Figuras.....	v
Resumen.....	vii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Situación Problemática.....	1
1.2 Formulación del Problema.....	2
1.3 Justificación de la Investigación.....	2
1.4 Objetivos de la Investigación.....	3
1.4.1 Objetivos Generales.....	3
1.4.2 Objetivos específicos.....	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	4
2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación.....	4
2.2 Antecedentes de la Investigación.....	6
2.3 Bases Teóricas.....	10
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	20
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
4. 1 Resultados.....	22
4.2 Discusión.....	52
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

Lista de Cuadros

Cuadro 1: Características de la población estudiada	23
---	----

Lista de Figuras:

1. Correlación ente insulina basal y glicemia basal	24
2. Correlación entre insulina basal y glicemia 2 horas TTGO	25
3. Correlación entre insulina basal e Índice de masa corporal	26
4. Correlación entre insulina basal y perímetro abdominal	27
5. Correlación entre insulina basal y HDL-Colesterol	28
6. Correlación entre insulina basal y triglicéridos	29
7. Número de pacientes con hipertensión en relación a cuartiles de insulina basal	30
8. Correlación ente insulina 2 horas TTGO y glicemia basal	31
9. Correlación ente insulina 2 horas TTGO y glicemia 2 horas TTGO	32
10. Correlación ente insulina 2 horas TTGO e Índice de masa corporal	33
11. Correlación ente insulina 2 horas TTGO y perímetro abdominal	34
12. Correlación ente insulina 2 horas TTGO y HDL-Colesterol	35
13. Correlación ente insulina 2 horas TTGO y triglicéridos	36
14. Número de pacientes con hipertensión en relación a cuartiles de insulina 2 horas TTGO	37
15. Correlación entre relación Glucosa/Insulina y glicemia basal	38
16. Correlación entre relación Glucosa/Insulina y glicemia 2 horas TTGO	39

17. Correlación entre relación Glucosa/Insulina e Índice de masa corporal	40
18. Correlación entre relación Glucosa/Insulina y perímetro abdominal	41
19. Correlación entre relación Glucosa/Insulina y HDL-Colesterol	42
20. Correlación entre relación Glucosa/Insulina y triglicéridos	43
21. Número de pacientes con hipertensión en relación a cuartiles de relación Glucosa/Insulina	44
22. Correlación entre HOMA-IR y glicemia basal	45
23. Correlación entre HOMA-IR y glicemia 2 horas TTGO	46
24. Correlación entre HOMA-R e Índice de masa corporal	47
25. Correlación entre HOMA-R y perímetro abdominal	48
26. Correlación entre HOMA-IR y HDL-Colesterol	49
27. Correlación entre HOMA-IR y triglicéridos	50
28. Número de pacientes con hipertensión en relación a cuartiles de HOMA-I	51

Resumen:

Introducción: El síndrome metabólico es una entidad cuya base central es la hiperinsulinemia ocasionada por resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, que conlleva mayor morbi-mortalidad cardiovascular. El “gold standard” para medir la insulino resistencia es el clamp hiperinsulinémico-euglicémico, que no es usado en la práctica clínica por su complejidad, por lo que se utilizan mediciones alternativas o sucedáneas. **Objetivo:** correlacionar diferentes indicadores de la concentración de insulina sérica [insulina basal, insulina 2 horas post carga de glucosa, relación glucosa/insulina en ayunas y el método HOMA-IR (Valoración del modelo homeostático de Insulino Resistencia)] con los diferentes componentes del síndrome metabólico (Obesidad, perímetro abdominal, glicemia, triglicéridos, HDL-Colesterol y presión arterial). **Material y Métodos:** Se diseñó un estudio descriptivo, correlacional, observacional, retrospectivo, de tipo cuantitativo en 72 pacientes obesos del sexo masculino, atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” EsSalud. **Resultados:** En nuestro estudio no hubo uniformidad en la correlación entre los diferentes indicadores de la concentración de insulina sérica y los componentes del síndrome metabólico evaluados, así tenemos que la Insulina basal sólo se relaciona de forma moderada con el Índice de masa corporal (IMC) y el nivel de triglicéridos; el nivel de Insulina 2 horas post carga de glucosa con la glicemia 2 horas post carga de glucosa y el nivel de triglicéridos; la relación glucosa/insulina en ayunas solamente con el IMC y el estudio HOMA-IR con el IMC y el valor de triglicéridos. Lo que nos indica que el IMC y el nivel de triglicéridos son los factores de riesgo cardiovascular más relacionados con los indicadores de resistencia a la insulina. **Conclusiones:** No es útil en la práctica clínica realizar la medición de insulina sérica en sus diferentes formas evaluadas para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, ya que ninguno de los métodos evaluados se correlacionó fuertemente con ninguno de los componentes del síndrome metabólico.

Palabras claves (DeCS): síndrome metabólico, insulina, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, triglicéridos, HDL-Colesterol, presión arterial.

Summary:

Introduction: The metabolic syndrome (MS) is an entity whose central base is hyperinsulinemia caused by insulin resistance (IR) in peripheral tissues, which leads to greater cardiovascular morbidity and mortality. The "gold standard" for measuring insulin resistance is the hyperinsulinemic-euglycemic clamp, which is not used in practice because of its complexity, so alternative measurements are used. **Objective:** correlate different indicators of serum insulin concentration [basal insulin, insulin 2 hours glucose tolerance, fasting glucose / insulin (G/I) ratio and the HOMA-IR method (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)] with the different components of the MS (obesity, perimeter abdominal perimeter, glycaemia, triglycerides (TG), Cholesterol HDL and blood pressure). **Materials and Methods:** A descriptive, correlational, observational, retrospective, quantitative study was designed in 72 obese male patients, treated in the Endocrinology service at the National Hospital "Guillermo Almenara Irigoyen" EsSalud. **Results:** In our study there was no uniformity in the correlation between the different indicators of insulin concentration evaluated and components of the MS, so we have that basal insulin is only moderately related to BMI (body mass index) and TG level; insulin 2 hours glucose tolerance with glycaemia 2 hours glucose tolerance and TG level; the G/I relationship only with the BMI and the HOMA-IR study with the BMI and the TG value. This indicates that BMI and TG levels are the cardiovascular risk factors most related to IR indicators. **Conclusions:** It is not useful in clinical practice to perform the measurement of insulin in its different evaluated forms to make the diagnosis of MS, since none of the methods evaluated was strongly correlated with any of the components of the MS.

Keywords (DeCS): metabolic syndrome, insulin, obesity, diabetes mellitus type 2, triglycerides, Cholesterol HDL, arterial pressure •

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación Problemática:

La obesidad es un problema frecuente de salud, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, lo cual ha llevado a un incremento en forma paralela de las enfermedades crónicas no transmisibles, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia (las que en conjunto se denomina síndrome metabólico (SM) o síndrome de resistencia a la insulina), ocasionando incremento de la morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares (International Diabetes Federation, 2015).

El síndrome metabólico, en su definición no toma en cuenta el valor sérico de la insulina, debido a que no existe una metodología práctica que mida exactamente la resistencia a la insulina (el “gold standard” para medir la resistencia a la insulina es el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, que es un procedimiento complicado y solo se utiliza en estudios de investigación) (De Fronzo, Tobin y Andres, 1979).

En la práctica clínica se han utilizado muchas formas de medir la resistencia a la insulina, como: el nivel de insulina en ayunas, el nivel de insulina post carga de glucosa, el índice glucosa/insulina, la valoración del modelo homeostático (HOMA IR), etc., sin que se haya demostrado que alguna de ellas se aproxime al clamp euglicémico-hiperinsulinémico (Monzillo y Hamdy, 2003) (Cabezas-Cerrato, Araujo. 2003) (Rathmann, et al., 2005) (McAully, William y Mass. 2001) (Ten y MacLaren.2004) (Hofman, Regan y Jackson. 2004).

Actualmente en la consulta se solicita con frecuencia la medición de Insulina sérica para determinar si los pacientes tienen el síndrome metabólico, que como mencionamos no existe un valor de Insulina que determine dicha alteración. Conociendo que el síndrome metabólico es un factor de riesgo

para aumentar la morbi-mortalidad, cardiovascular es importante saber si un nivel alterado de insulina (empleando varias formas de medir la resistencia a la insulina) pueda correlacionarse con los componentes de síndrome metabólico: obesidad o incremento de la circunferencia de la cintura, DM2 o intolerancia a la glucosa, HTA, nivel de triglicéridos altos o niveles disminuidos de HDL Colesterol.

1.2 Formulación del Problema:

¿Cuál es la correlación entre diferentes indicadores del nivel de insulina con los factores clásicos de riesgo cardiovascular en obesos del sexo masculino?

1.3 Justificación de la Investigación:

El estudio nos permitirá determinar cuál es la mejor manera de evaluar la insulino-resistencia (IR) en la práctica clínica: insulina en ayunas, insulina 2 horas post carga de glucosa, el índice glucosa/insulina o la valoración del modelo homeostático HOMA IR y que esté relacionada con las alteraciones asociadas del síndrome metabólico (obesidad o incremento de la circunferencia de la cintura, intolerancia a la glucosa, HTA, nivel de triglicéridos altos o niveles disminuidos de HDL Colesterol) para poder realizar estrategias de prevención del riesgo cardiovascular.

Asimismo determinaremos el costo/beneficio de cada una de las formas de evaluar la IR en relación con los criterios del síndrome metabólico.

1.4 Objetivos de la Investigación:

1.4.1 Objetivos Generales

Determinar la correlación entre diferentes indicadores del nivel de insulina sérica con los factores clásicos de riesgo cardiovascular en obesos del sexo masculino.

1.4.2 Objetivos específicos:

1. Evaluar la correlación entre el nivel de insulina basal con los factores clásicos de riesgo cardiovascular (definido por los criterios de ATP III) en obesos el sexo masculino.
2. Evaluar la correlación entre el nivel de insulina 2 horas post carga de 75 gramos de glucosa anhidra con los factores clásicos de riesgo cardiovascular (definido por los criterios de ATP III) en obesos del sexo masculino.
3. Evaluar la correlación entre el nivel de la relación glucosa/insulina basal con los factores clásicos de riesgo cardiovascular (definido por los criterios de ATP III) en obesos el sexo masculino.
4. Evaluar la correlación entre el nivel de insulina mediante el estudio HOMA-IR con los factores clásicos de riesgo cardiovascular (definido por los criterios de ATP III) en obesos el sexo masculino.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación

La diabetes mellitus es una enfermedad muy antigua, siendo la descripción más temprana hecha por el médico egipcio Hesy-Ra, que se encuentra en los papiros de la tercera dinastía egipcia del año 1552 AC (www.diabetes canada 2018). Posteriormente en Grecia en el siglo 1 DC, Arateo y en el año 164 DC Galeno describen esta entidad. Desde ese momento pasan muchos siglos sin mayor conocimiento de esta patología, hasta que en el siglo XI esta enfermedad es diagnosticada por el sabor dulce de la orina (miel), (www.diabetes canada 2018).

En 1921 Frederick G. Banting “descubre” la Insulina (Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher. 1922), con lo que se pensó que se había encontrado la cura para la enfermedad, pero lo que ocurrió fue una prolongación de la vida de los pacientes diabéticos y más tarde, la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad (nefropatía, retinopatía, neuropatía, vasculopatía, etc), lo que ocasionó aumento de la morbi-mortalidad y mayores gastos en cuidados médicos.

En 1947 J. Vague, propone distintos tipos de distribución de grasa corporal y clasificó la obesidad en dos tipos: la del segmento superior (abdominal, central o androide) más relacionada con el síndrome metabólico y con mortalidad cardiovascular, y la del segmento inferior (gluteofemoral, periférica o ginoide) (Lapidus et al., 1984).

Desde los 1960 se conoce que la obesidad está asociada con secreción incrementada de Insulina, y luego se reconoció que esta hipersecreción no es causada por la obesidad per se, sino por una reducida sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group., 1998) (Albrink y Meigs, 1965) (Welborn, Breckenridge, Rubinstein, Dollery y Fraser, 1966).

El síndrome metabólico, es la asociación de diferentes entidades, (obesidad, HTA, elevación de glicemia, hipertrigliceridemia y HDL-Colesterol bajo) ocasionando mayor riesgo para muerte cardiovascular, y es considerado como un estado de resistencia a la insulina (disminución de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos que lleva a una mayor producción de insulina por el páncreas, ocasionando hiperinsulinemia).

La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico no son sinónimos (Bagdade, Bierman y Porte, 1967) (Hsueh, Law, Saad, Feener y King, 1996). En la Resistencia a la Insulina, se incrementa la probabilidad de desarrollar un grupo de anormalidades relacionadas. Puede no haber síndrome metabólico pero si insulino-resistencia, y el sujeto estar en riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, HTA y enfermedad cardiovascular (Bagdade et al., 1967). La resistencia a la insulina está presente mucho tiempo antes que se presenten las manifestaciones clínicas de los componentes individuales del síndrome metabólico (Isomaa, Almgren y Tuomi., 2001),

La DM2 representa el estado final causado por variadas combinaciones de resistencia a la insulina y función disminuida de las células beta del páncreas, ((Bagdade et al., 1967) (Hsueh et al., 1996) (Bonaddonna et al., 1996) (Hanefels y Temelkova-Kurktschiev, 1997).

Al ser la insulino resistencia el factor central en el síndrome metabólico, es lógico asumir que midiendo el nivel de insulina en sangre podemos detectar a los pacientes en riesgo de desarrollar DM2 y muerte por enfermedad cardiovascular. Sin embargo múltiples estudios no han demostrado una relación directa entre el nivel de insulina sérica con el diagnóstico de síndrome metabólico, por lo que las guías clínicas no recomiendan la medición de insulina sérica para esta entidad.

En la práctica clínica se solicita la medición de insulina (de diferentes maneras, con 1 hasta 5 mediciones de insulina) como parte del estudio del SM, lo cual es costoso y con incomodidades para el paciente, y creando “una nueva enfermedad” de “Insulina alta”, lo que ocasiona en el paciente angustia y preocupación al relacionarlo con un diagnóstico de diabetes mellitus.

Queremos demostrar en un estudio cuantitativo en un grupo de sujetos del sexo masculino con obesidad si es útil la medición de insulina sérica (midiendo insulina en circunstancias de ayuno o post carga de glucosa anhidra), correlacionándola con los componentes del síndrome metabólico, para ver la utilidad de alguna forma de medir la insulina sérica en la práctica diaria, lo cual facilitaría el diagnóstico de SM y poder aplicar medidas de prevención de los riesgos cardiovasculares, o si son exámenes que no ayudan para el diagnóstico del SM, lo cual sería un beneficio económico y psicológico para el paciente y no se le expondría a riesgos innecesarios, creándole más ansiedad y preocupaciones al encontrar un nivel de “insulina alta”.

2.2 Antecedentes de la Investigación

En 1947 J. Vague, de la Universidad de Marsella, con base en datos clínicos, fue el primero en proponer la relación de distintos tipos de distribución de grasa corporal con complicaciones de tipo metabólico (DM2, HTA, enfermedades cardiovasculares); por lo cual clasificó la obesidad en dos tipos: la del segmento superior (abdominal, central o androide) y la del segmento inferior (gluteofemoral, periférica o ginoide) (Lapidus et al., 1984).

Vague utilizó el término "obesidad androide" para definir el patrón de distribución de grasa caracterizado principalmente por una acumulación de tejido adiposo sobre el tronco, mientras que se refirió al patrón de grasa en la parte inferior del cuerpo comúnmente hallado en las mujeres como "obesidad

ginoide", en la cual el tejido adiposo se acumula principalmente en las caderas y muslos, y fue el primero en sugerir que la obesidad de la parte inferior del cuerpo estaba pocas veces asociada con las complicaciones esperadas de un exceso de grasa corporal (Lapitus et al., 1984) (Soc. of Actuaries 1958). Sin embargo, llevó un tiempo, antes de que observaciones clínicas destacables por varios grupos de investigación confirmaran estas observaciones (Kissebah et al., 1982) (Albrink y Meigs, 1965).

En 1959, las compañías de seguros de vida de Norte América comprobaron que los obesos y los hipertensos tienen mayor riesgo de morbilidad cardiovascular (Statist Bull Metropol Life Insur Co. 1959).

En 1965 Albrink y Meigs publicaron la relación entre los niveles de triglicéridos séricos y los pliegues subcutáneos en obesos (Avogaro, Crepaldi, Enzi y Tiengo, 1967), al año siguiente se publica en la revista Lancet que los niveles de insulina elevados son encontrados en la hipertensión arterial esencial y en la enfermedad vascular periférica (Welborn, Breckenridge, Rubinstein, Dollery y Fraser. 1966); y en 1967 se publica la asociación de dislipidemia, diabetes mellitus y obesidad (Avogaro et al., 1967).

Entre los años 1982 y 1985 se publican una serie de artículos sobre la distribución de la grasa corporal y la incidencia de diabetes mellitus y el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte (Ohlson et al., 1985) (Fujioka, Matsuzawa, Tokunaga y Tarui, 1987).

Reaven en 1988 describió el Síndrome X, que englobaba a la obesidad central, hiperinsulinemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y una propensión a enfermedad cardíaca coronaria (síndrome de Reaven).

Zimmet reparó en este detalle lo mismo que, en el hecho descrito en varias publicaciones previas (Caro, 1991) (Zimmet. 1992), que destacaban las

vinculaciones entre obesidad y diabetes mellitus, especialmente en poblaciones de países subdesarrollados. De esta manera Zimmet transforma el sexteto de Reaven en un Septeto en 1992 (Zimmet, 1992).

Al comienzo de la década de los 80, Per Björntörp de la Universidad de Gotemburgo en Suecia, pudo desarrollar un índice simple de distribución de grasa corporal, el cociente cintura/cadera (WHR) (Bjorntorp, 2001) (Bjorntorp Textbook of Obesity.2001). Este grupo sueco halló que la proporción de grasa abdominal (según lo apreciado groseramente por el índice cintura/cadera) era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes en un período de seguimiento de más de una década (Larsson, Svardsudd y Welin.1984) (Modan, Halkin y Almog, 1985).

Posteriormente una serie de investigadores encontraron relación entre la obesidad y las enfermedades cardiovasculares: Así tenemos

1. Modan et al. en el año 1985 propusieron que la hiperinsulinemia podría ser un elemento común para la relación entre la obesidad, DM2 e HTA. La obesidad y la DM2 fueron también dos condiciones caracterizadas por un estado de resistencia a la insulina.
2. En el año 1991 se propuso que la hipertensión esencial per se era un estado de resistencia a la insulina (Ferranninni, Haffner, Mitchell y Stem, 1991) y que la resistencia a la insulina involucraba al metabolismo de la glucosa en los tejidos periféricos pero no en el hígado, y que esto estaba directamente correlacionado con el grado de hipertensión.
3. En el año 1988 se subrayó la importancia de un triunvirato de anormalidades del músculo esquelético, del hígado y de las células beta del páncreas en la etiología de la diabetes tipo 2 (DeFronzo, 1988). Enfatizó que la resistencia a la insulina del músculo esquelético era un elemento esencial en la fisiopatología de la

DM2, señaló además, que el hígado resistente a la insulina conduce a una producción de glucosa hepática elevada y contribuiría a explicar la tolerancia alterada a la glucosa de estos sujetos insulino-resistentes. Sin embargo, como la insulino-resistencia puede observarse frecuentemente en individuos no diabéticos, DeFronzo enfatizó también que un déficit relativo en la capacidad de secreción de insulina de la célula beta del páncreas era esencial para observar la conversión de un estado de insulina resistencia a DM2. Por lo tanto, si se mantuviera la función de la célula beta, muchos individuos insulino-resistentes nunca desarrollarían DM2

Sujetos con el SM tienen riesgo incrementado de desarrollar DM2 (Isomaa, Almgren y Tuomi, 1988), enfermedad cardiovascular (Hsueh, Law, Saad, Dy, Feener y King, 1966) y un aumento de la mortalidad de enfermedad cardiovascular y de todas las causas (Reaven, Brand, Chen, Mathur y Goldfine, 1993) (Reaven, 2002).

La hiperinsulinemia ocasionada por la Resistencia a la Insulina (RI) es un estado en la cual concentraciones fisiológicas de Insulina producen una respuesta biológica anormal (Hsueh et al, 1996) (Isoma et al, 1991). Se ha encontrado RI en la Obesidad, dislipidemia, HTA, DM2 (Reaven et al. 1992) (Schmidt, Watson y Duncan, 1996) (Facchini, Hua, Abbasi y Reaven, 2001), donde la RI está directamente relacionada al riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (Facchini et al, 2001) siendo mayor el riesgo cuanto mayor número de estos factores tiene el paciente (Butler J, et al 2006), y esta RI también está relacionada con la génesis de enfermedades asociadas con la edad (Butler, Rodondi y Zhu, 2006).

El estudio del corazón de San Antonio mostró que los factores de riesgo como HDL bajo, HTA, obesidad e hiperinsulinemia preceden al desarrollo de la DM2 (Haffner, 2000). En el Estudio de descendientes de Framingham, la asociación de dislipidemia, obesidad, hiperinsulinemia, HTA y microalbuminuria ocurrieron juntos con mayor frecuencia que al azar (Expert

Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001).

El antiguo Síndrome X es actualmente referido como Síndrome de Resistencia a la Insulina o Síndrome Metabólico (RI y SM como se describió previamente, no son sinónimos). Individuos con HTA e hipertrigliceridemia pueden no tener el SM pero si RI y tienen riesgo incrementado de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular (Ford, Giles y Dietz,. 2002) (Flier, 1994). Para identificar a estos individuos el *Third Report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (ATP III)* del 2001 ha definido como portadores del SM a los individuos que tengan 3 ó más de los siguientes criterios:

1. Obesidad abdominal: perímetro abdominal > 102 cm. en varones y > 88 cm. en mujeres.
2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,69$ mmol/L).
3. Colesterol HDL < 40 mg/dL (<1,04 mmol/L) en varones y < 50 mg/dL (<1,29 mmol/L) en mujeres.
4. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg.
5. Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,5$ mmol/L)

2.3 Bases Teóricas:

2.3.1 Historia de la Diabetes Mellitus:

La descripción más temprana de la diabetes mellitus fue hecha por el médico Hesy-Ra, quien menciona la poliuria como un síntoma, esto se encuentra en los papiros de la tercera dinastía egipcia del año 1552 AC (www.diabetes canada 2018). En el siglo 1 DC, Arateus describe la diabetes como “el consumirse la carne y extremidades hacia la orina”, y en el año 164 DC el médico griego Galeno de Pergamum describe a esta entidad como una enfermedad de los riñones. Desde ese momento pasan muchos siglos sin

mayor conocimiento de esta patología, hasta que en el siglo XI esta enfermedad es diagnosticada por el sabor dulce de la orina (miel), de allí se deriva el término mellitus que es agregado al de diabetes (www.diabetes canada 2018).

En el siglo XVI Paracelso (1491-1541) se refiere a la diabetes como un “desorden general serio” y notó que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo, de color blanco, al evaporarse la orina, creyendo que se trataba de sal, atribuyó la diabetes a un depósito de ésta sobre los riñones causando la poliuria y la sed de estos enfermos (Bouchardat, 1883).

En los primeros años del siglo XIX se desarrollaron las primeras pruebas químicas para detectar y medir la presencia de azúcar en la orina, lo que llevó, alrededor de 1850, a que un médico francés aconseje a los pacientes a consumir grandes cantidades de azúcar como tratamiento (ya que se perdían estos azúcares por la orina) (www.diabetes canada 2018). Durante la guerra entre Francia y Prusia, en 1870, otro médico francés, Apollinaire Bouchardat (1809-1886) nota la desaparición de la glucosuria en los pacientes diabéticos durante la racionalización de alimentos en París, y plantea dietas individualizadas para sus pacientes diabéticos, previamente, éste mismo médico, en el año 1841 había utilizado el gluten como tratamiento de la diabetes y publicó en el año 1876 el libro “De la glycosurie ou diabète sucré” y en el año 1883 el de “Diabetes” (Bernard, 1865).

Durante el siglo XIX se realizaron una serie de trabajos sobre la fisiología del sistema digestivo, entre ellos los realizados por el investigador francés Claude Bernard (1813-1878) quien estudió el páncreas y el metabolismo del glucógeno por el hígado, observando que durante el ayuno hay más azúcar en la sangre que sale del hígado que la que entra, concluyendo que el hígado fabrica azúcar y lo vierte a la sangre. El investigador sueco Iván Pavlov (1849-1936) descubre la relación entre el sistema nervioso y la secreción gástrica (Pavlov, 1927); por lo cual gana el Premio Nobel de Medicina del año 1904. En el año 1868 el estudiante de medicina alemán Paul Langerhans (1847-1888) reporta sus investigaciones sobre la estructura del páncreas, tema

de su tesis de doctorado que presentó al año siguiente bajo el título de “Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse”, donde describe en el páncreas dos sistemas de células, uno que secreta el jugo pancreático y otras células cuya función era desconocida (Zuelzer, 1924), posteriormente a este grupo de células se le denomina “Islotes de Langerhans”.

En 1889 O. Minkowski y J. Von Mering de la Universidad de Strabourg (Francia) remueven el páncreas de un perro para determinar el efecto del páncreas ausente en la digestión, desarrollando el perro un cuadro de diabetes (Von Mering, Minkowski. 1889), (Joslin, 1921).

En el año 1908 el científico alemán G. Zuelzer desarrolla el primer extracto de páncreas inyectable para suprimir la glucosuria, el cual demostró producir una disminución en la glucosa sanguínea, pero el preparado presentó efectos adversos severos (Zuelzer, 1908).

Elliot P. Joslin, entre 1910 y 1920, define a la diabetes como “la mejor de las enfermedades crónicas”, debido a que es “limpia, rara vez antiestético, no contagioso, con frecuencia no doloroso y susceptible a tratamiento”, en 1917 publica el libro *The Treatment of Diabetes Mellitus* y el siguiente año su primera guía para pacientes: *A Diabetic Manual for Doctors and Patients* (en la actualidad hay 14 ediciones del libro para profesionales y 13 ediciones para pacientes). Éste investigador entre los años de 1919 y 1920 establece la primera clínica en EEUU para tratar pacientes con diabetes e HTA. Frederick Madison Allen en 1913 publica el libro “Estudios en relación a glucosuria y diabetes” (Harvard University Press) y el año 1919 el libro “Regulación de la dieta en el tratamiento de la diabetes”,

El 31 de Octubre de 1920 el médico canadiense Frederick G. Banting concibe la idea de la Insulina, y en el siguiente año con la colaboración del estudiante de medicina Charles Best, del bioquímico James B. Collip y con el profesor jefe de laboratorio John James R. Macleod continúa su investigación usando diferentes extractos en perros pancreatectomizados y a mediados de ese año un perro pancreatectomizado es satisfactoriamente tratado con Insulina. Se

“descubre” la Insulina (Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher. 1922). El 30 de Diciembre de 1921 el Dr. Banting presenta en la sesión de la Sociedad Americana de Fisiología en la Universidad de Yale, su trabajo “Las influencias beneficiosas de ciertos extractos pancreáticos en la diabetes pancreática” y fue publicado un año después (Banting, Best. 1922).

El 23 de Enero de 1922 en Toronto, se usa uno de los extractos de Insulina del Dr. Collip en un diabético de 14 años de edad, llamado Leonard Thompson, lo cual resulta en éxito terapéutico. Por estos trabajos el 25 de Octubre de 1923 Banting y Macleod reciben el Premio Nobel en Medicina (diabetes.ca 2018).

Con el tratamiento de la Insulina, disminuyen las complicaciones agudas de la enfermedad (cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar no cetósico), con lo cual aumenta la sobrevida de los diabéticos, pero en la década de 1940 se encuentra relación entre la diabetes mellitus y las complicaciones crónicas de la enfermedad (nefropatía y retinopatía) debido a la mayor sobrevida de estos pacientes (Bernard, 1965).

En 1936 el científico inglés Sir Harold Himsworth reconoce 2 tipos de diabetes: diabetes tipo 1 (insulino-dependiente) y diabetes tipo 2 (no insulino dependiente) (Himsworth, 1936). En el año 1955 se introducen los hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la diabetes mellitus. En el año 1958 es entregado el premio Nobel a Frederick Sanger, por la determinación de la estructura química de la Insulina (Scolponi. www.smu.org.uy) y al año siguiente comienzan a utilizarse las tiras reactivas para medir glucosa en orina. En 1964 nuevamente un estudio sobre la diabetes gana el premio Nobel, esta vez por la determinación de la estructura tri-dimensional de la Insulina y la Vitamina B12 por Dorothy Hodgkin nacido en El Cairo (en ese entonces pertenecía a Gran Bretaña) (Scolponi. www.smu.org.uy).

En el año 1966 se realiza el primer trasplante de páncreas en humanos en la Universidad de Manitoba (Canadá), (Squifflet, Gruessner, y Sutherland, 2008), 4 años después se desarrollan los glucómetros para medir la glucosa sanguínea, se desarrollan las bombas de insulina, y se comienza a usar el

tratamiento con rayos láser para retardar o prevenir la ceguera en diabéticos. En 1977 es otorgado el premio Nobel a los médicos norteamericanos Solomon Berson y Rosalyn Yalow por el desarrollo del radioinmunoanálisis (RIA) durante los años 1959-1960 (Yalow, Glick, Roth y Berson, 1965) (Berson, Yalow, Bauman, Rothchild y Newerly, 1956).

El año 1983 se produce la primera insulina humana biosintética.

En el año 1993 se publica en la revista New England Journal of Medicina el reporte del estudio DCCT (diabetes control and complications trial) (The DCCT Research Group., 1993), el cual demuestra claramente que la terapia intensiva con insulina (dosis más frecuentes y mejor seguimiento del paciente) retrasan el inicio y la progresión de las complicaciones crónicas en diabetes mellitus tipo 1. En el año 1998 se publica el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. 1998) (United Kingdom Prospective Study Group UKPDS 33, 1998), donde se observa la importancia de buen control de la glucosa y de la presión arterial en el retraso y/o prevención de las complicaciones en DM2.

2.3.2 Insulino Resistencia:

La RI y el SM no son sinónimos (Bagdade, Bierman y Porte, 1967) (Hsueh, Law, Saad, Feener y King, 1996). En la RI, la resistencia al depósito de glucosa mediada por insulina incrementa la probabilidad de desarrollar un grupo de anormalidades relacionadas. Puede no haber síndrome metabólico pero si insulino-resistencia, y el sujeto estar en riesgo de desarrollar DM2, HTA y enfermedad cardiovascular (Bagdade et al., 1967).

Usando los criterios de ATP III, se encontró que aproximadamente 22% de adultos en USA tienen el síndrome metabólico (Garber et al., 2008).

La DM2 representa el estado final de un síndrome crónico y progresivo, representando un desorden heterogéneo causado por variadas combinaciones de resistencia a la insulina y función disminuida de las células beta del

páncreas, causadas por anormalidades genéticas y/o adquiridas ((Bagdade et al., 1967) (Hsueh et al., 1996) (Bonaddonna et al., 1996) (Hanefels y Temelkova-Kurktschiev, 1997).

La DM2 es diagnosticada cuando la insulina resistencia y la función disminuida de las células beta causan elevación de la glucosa plasmática sobre 126 mg/dl en ayunas y/o sobre 200 mg/dl después de una carga de 75 gramos de glucosa (Bagdade et al., 1967) (Langin., 2001) (Dinneen, 1997) (Shuldiner, Yang y Gong., 2001) (Kolaczynski y Caro., 1996).

La obesidad es un factor de riesgo importante para enfermedad de arterias coronarias (Canova, Castaña y Coloma., 2000). Un IMC mayor de 28 kg/m² está asociado con 3 a 4 veces mayor riesgo de morbilidad por enfermedad de arterias coronarias o accidente cerebrovascular que la población general (Welborn, Breckenridge, Rubinstein, Dollery y Fraser, 1966). La obesidad abdominal ha sido demostrada como un predictor independiente de isquemia miocárdica (Statist Bull Metropol Life Insur Co., 1959) (Krotkiewski, Bjorntorp, Sjostrom y Smith, 1983) (Kisseba, Vydelingum y Murray, 1982) (Albrink y Meigs, 1965) (Welborn et al. 1966) (Avogaro, Crepaldi, Enzi y Tieng. 1967) (Haffner, Valdez, Hazuda, Mitchell, Morales y Stern, 1992) (Reaven. 2005).

La RI está presente mucho tiempo antes que se presenten las manifestaciones clínicas de los componentes individuales del síndrome metabólico (Isomaa, Almgren y Tuomi., 2001), y evidencias epidemiológicas indican que la RI está directamente relacionada al riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (Larsson, Svarsudd y Welin, 1984) (Isoma et al., 2001) (Reaven, 2005) (Goldfarb, 2005) (Kahn, Buse, Farrannini y Stern, 2005) (Grundy, Brerwer, Cleeman, Smith Jr, y Lenfant C, 2004) (Grundy, Barbara, Sydney, Cleeman y Richard, 2004). (Wilson y Gruñid. Parte I. 2003) (Wilson y Gruñid. Parte II. 2003).

La RI va a llevar a anormalidades de la homeostasis de la glucosa, lípidos y presión arterial, por lo cual esta RI está relacionada a DM2, Obesidad, Dislipidemia e HTA (Kahn et al., 2005) (Grundy et al., 2004).

Otras anormalidades que son asociadas con RI e Hiperinsulinemia son: (Schmidt, Watson y Duncan., 1996) (Kahn et al., 2005) (Grundy et al., 2004) (Matthaei, Stumvoll, Kellner y Haring, 2000) (Wilson et al., Parte I. 2003) (Wilson et al., Parte II. 2003):

Algún grado de intolerancia a la glucosa:

- Tolerancia alterada en ayunas
- Tolerancia alterada a la glucosa (glucosa post- prandial o 2 horas post sobrecarga de glucosa).

Metabolismo anormal del ácido úrico:

- Aumento de la concentración de ácido úrico
- Disminución de la depuración renal de ácido úrico

Dislipidemia:

- Aumento de triglicéridos
- Disminución de HDL-Colesterol
- Disminución del diámetro de partículas LDL
- Aumento de la lipemia postprandial

Cambios hemodinámicos:

- Aumento de actividad del sistema nervioso simpático
- Aumento de la retención de sodio renal
- Aumento de la presión sanguínea (50% de pacientes HTA son IR)

Cambios hemostáticos:

- Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI)
- Aumento del fibrinógeno

Disfunción endotelial:

- Aumento de células de adhesión mononucleares

método no es práctico y no puede realizarse en la consulta regular. En el CHE los sujetos a ser examinados van a una infusión EV constante de insulina, para aumentar esta hormona a un nivel estable de 50-100 μ U/ml, el cual es mantenido por al menos 2 horas, mientras se previene la caída de la glucosa plasmática por una infusión variable de glucosa EV, manteniendo un estado de euglicemia. La cantidad promedio de glucosa infundida durante la infusión de insulina es igual a la glucosa metabolizada por el cuerpo por los efectos de la insulina y nos da el grado de sensibilidad a la insulina del sujeto. Esto representa la supresión de la producción de glucosa endógena y el incremento en la utilización de la glucosa en los tejidos insulino-sensibles (principalmente el músculo esquelético) (DeFronzo et al., 1979). El método requiere 2 bombas de infusión, el paciente debe permanecer en el hospital por aproximadamente 3 horas, es un procedimiento costoso, con algunas dificultades en su realización. Mide la cantidad de glucosa metabolizada (mg, μ mol) en un tiempo dado (minuto, hora) por kg de peso corporal o m^2 de superficie corporal.

Se han reportado diferentes métodos de medición de sensibilidad a la Insulina para su uso en la parte clínica, basados en estado de ayuno como medición de insulina plasmática (Gutt et al., 2000), valoración de modelo homeostático (HOMA-IR) (Mari, Pacini, Murphy, Ludvik y Nolan. 2001), relación Glucosa/Insulina, infusión continua de Insulina con valoración de modelo homeostático. También índices basados en Test de Tolerancia a la Glucosa Oral (TTGO) con medición de Insulina, método QUICKI, método OGIS (Monzillo y Hamdy. 2003) (Cabezas-Cerrato y Araujo. 2003) (Rathmann, Haaster y Giani,. 2005), etc., cada uno de ellos con diferente validación, seguridad para el paciente y factibilidad para uso práctico ((Monzillo y Hamdy, 2003) (Cabezas-Cerrato, Araujo. 2003) (Rathmann, et al,. 2005) (McAully, William y Mass. 2001) (Ten y MacLaren.2004) (Hofman, Regan y Jackson. 2004) (Lorenzo, Haffner, Stancakova, y Laakso, 2010).

Para valorar la RI en la práctica clínica, se han utilizado una serie de métodos (Muniyappa, y Madan, 2018), (Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. 2019) algunos muy complicados para su realización, como

el test de supresión de insulina con somatostatina o análogos de somatostatina, o el modelo mínimo de Bergman con muestras frecuentes de glucosa e insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa EV y otras de menor complejidad en su realización, cada uno con diferente sensibilidad y especificidad comparada con el método del clamp hiperinsulinémico-euglicémico (Otten, Ahrén y Olssonasí, 2014) (Singh B y Saxena A, 2010), así tenemos algunos de los métodos sustitutos al CHE (que son los que estudiaremos) como:

1. INSULINA EN AYUNAS (Schmidt et al. 1996): Por Inmunoquimioluminiscencia el rango normal es de 3 – 32 uUI/mL. En los estudios se han usado diferentes criterios para definir RI, como valores mayores de 7,2 uUI/mL, >12,2 uUI/mL (Yalow y Berson, 1960), >18 uUI/mL, $\geq 16,7$ uUI/mL (Bagdade, Bierman y Porte, 1967) (Reaven et al., 1993) (Quon, 2001) o > 15 uUI/mL (Melmed, Polonsky, Larsen y Kronenberg, 2016).
2. INSULINA 2 HORAS TTGO Valores > 60 uUI/mL para considerar como resistencia a la insulina (Ascaso, Pardo, Real, Lorente, Priego y Carmena, 2003).
3. RELACION GLUCOSA/INSULINA EN AYUNAS (Quon, 2001): Se han reportado los valores de la relación $G/I < 7$ y $< 4,5$ como indicadores de IR
4. ESTUDIO HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) (Mathews, Hosker y Rudenski, 1985) (Rudvik y Månsson, 2018): Se obtiene de los valores de Insulina (uUI/ml) en ayunas (I_a) y glicemia (mmol/L) en ayunas (G_a), con la siguiente fórmula: $HOMA-IR = I_a \times G_a / 22,5$. El valor ideal debe ser igual a 1, pero se consideran valores normales < 1,21 a 1,45, ó < 2,5. (Manish, Sukriti, Syed, Kumar, Keshav y Abhinav, 2015) y como Resistencia a la Insulina: > 2,28 (Shashaj et al, 2016), o valor mayor de 2,61 a 2,89.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

El presente estudio es descriptivo, correlacional, observacional, retrospectivo, de tipo cuantitativo, revisando las historias clínicas de pacientes obesos del sexo masculino que acuden a la consulta externa, del consultorio de Endocrinología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen” EsSalud, desde Enero 2014 hasta completar el número de pacientes requerido y que tengan los criterios clínicos y bioquímicos completos necesarios para el estudio (Anexo 1: Ficha de datos) y que no sean portadores de ninguna patología, excepto el sobrepeso e HTA. No deben estar usando medicamentos que puedan alterar los niveles de glicemia y lípidos.

El estudio se realizará con un nivel de confianza de 95% y un error de 5%, de la cual obtenemos (por fórmula de tamaño muestral).

$$n = \frac{1,96 * 0,05 * 0,95}{(0,05)} = 72 \text{ pacientes}$$

La elección de la muestra será Aleatoria no intencional, sin selección previa.

Análisis estadístico:

- Estadística descriptiva: promedio, DS, covarianza, coeficiente de correlación
- Estadística diferenciales: análisis de varianza
- Prueba t para muestras independientes.

Para el procesamiento se utilizará el programa Excel de Windows

Instrumento: Ficha de registro de datos

Para la interpretación de la correlación se usará el coeficiente de correlación de Pearson, donde

Valor de r	Fuerza de relación
-1,0 a -0,5 o 1,0 a 0,5	Fuerte
-0,5 a -0,3 o 0,3 a 0,5	Moderada
-0,3 a -0,1 o 0,1 a 0,3	Débil
-0,1 a 0,1	Ninguna o muy débil

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Red Prestacional Almenara.

Se realizó una evaluación antropométrica en la que se determinó el peso usando una balanza previamente calibrada (Marca SECA, precisión= 0,1g) y la talla con un tallímetro de madera adosada a la pared, de acuerdo a especificaciones de la OMS, con el sujeto sin calzados y con ropa mínima. El IMC se calculó a partir de la relación peso (Kg)/ talla² (m). Se midió la circunferencia de cintura (CC), utilizando una cinta métrica, entre la cresta iliaca y el último arco costal, en bipedestación al final de la espiración no forzada. La presión arterial (PA) se determinó empleando un esfigmomanómetro de mercurio colocado en el tercio medio del brazo con dos tomas de la PA en posición sentada, separadas por intervalos de 5 minutos entre cada toma y se registró el promedio de los dos valores. Se definió como hipertensión arterial (HTA) cifras de presión arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg y/o de presión arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg.

Se recolectó información de las historias clínicas, verificando las determinaciones de HDL-colesterol y triglicéridos (TG) realizadas por método enzimático, glicemia determinada en ayunas y 2 horas post carga de 75 gramos de glucosa anhidra mediante método enzimático (hexoquinasa), y medición de insulina por método de Inmunoquimioluminiscencia.

Los datos serán utilizados sólo para esta investigación. El investigador no recibe subvención de ninguna empresa, ni tiene conflicto de intereses.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. 1 Resultados:

Fueron evaluados 72 pacientes con obesidad del sexo masculino, entre 18 a 85 años (\bar{x} = 50,944 años, \pm 24,313). El IMC fue entre 30,06 y 53,13 Kg/m² (\bar{x} = 34,774 Kg/m², \pm 6,345), siendo el mayor porcentaje al correspondiente a la obesidad leve y moderada (77,78%). El perímetro abdominal estuvo entre 92 y 150 cm (\bar{x} = 112,849 cm, \pm 15,365), la glicemia basal entre 75 y 125 mg/dL (\bar{x} = 97,028 mg/dL, \pm 12,095), siendo 63,889% los pacientes que tenían una glicemia < 100 mg/dL y el 36,111% entre 100 y 125 mg/dL, la glucosa 2 horas post carga de glucosa anhidra fue entre 62 y 268 mg/dL (\bar{x} = 135,403 mg/dL, \pm 45,644), siendo los pacientes con glucosa < 140 mg/dL el 63,89%, aquellos con glicemia entre 140 y 199 mg/dL un 25,6%, y los que tenían glicemia \geq 200 mg/dL un 11,1%. El nivel de triglicéridos estuvo entre 48 y 680 mg/dL (\bar{x} = 192,639 mg/dL, \pm 111,52), de estos el 40,28% tuvo un valor <150 mg/dL y el 59,72% tuvo los triglicéridos mayor a 150 mg/dL, El valor de HDL Colesterol estuvo entre 7 y 72 mg/dL (\bar{x} = 37,739 mg/dL, \pm 10,017), 49 (68,06%) tuvo un valor < de 40 mg/dL, 21 (29,17%) entre 40 y 60 mg/dL, y solo 2 (2,77%) el valor era > 60 mg/dL.

El nivel de Insulina basal se encontró entre 2,87 y 163,9 uUI/mL, (\bar{x} = 31,137 uUI/mL \pm 40,423), el de Insulina 2 horas TTGO entre 10,21 y 473,1 uUI/mL (\bar{x} = 133,419 uUI/mL, \pm 111,824). La relación Glucosa/Insulina en ayunas estuvo entre 0,63 y 28,92 (\bar{x} = 6,207, \pm 4,312) y el HOMA-IR entre 0,59 y 42,09 (\bar{x} = 6,219, \pm 7,432). Presentaron hipertensión arterial 18 pacientes (25%) y en 54 (75%) la presión estuvo en valores normales

CUADRO 1: CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

VARIABLE	RANGO	MEDIA	DS
EDAD (años)	18 - 85	50,944	± 24,313
IMC	30,06 – 53,13	34,774	± 6,345
PA (cm)	92 -150	112,849	± 15,365
GLICEMIA BASAL (mg/dL)	75 -125	95,685	± 12,546
GLICEMIA TTGO (mg/dL)	67 - 268	135,40	± 45,644
TAG (mg/dL)	48 - 680	192,64	± 111,52
HDL (mg/dL)	7 - 72	37,739	± 10,017
INSULINA BASAL (uUI/mL)	2,87 – 163,9	31,137	± 40,423
INSULINA TTGO (uUI/mL)	10,21 – 473,1	133,42	± 111,824
RELACION G/I	0,63 – 28,92	6,207	± 4,312
HOMA-IR	0,59 – 42,09	6,219	± 7,432
HTA	SI 18 (25%)	No 54 (75%)	

IMC= Índice de masa corporal. PA= perímetro abdominal. TAG= triglicéridos. TTGO= test de tolerancia a la glucosa oral. G/I= glucosa/insulina, HTA= hipertensión arterial

La correlación de diferentes formas de evaluar la resistencia a la Insulina (Insulina basal, Insulina 2 horas TTGO, la relación glicemia/Insulina basal, y HOMA-IR) con los diferentes factores de riesgo cardiovascular evaluados (glicemia basal, glicemia 2 horas TTGO, nivel de triglicéridos séricos basal, nivel de HDL Colesterol sérico basal, el IMC, perímetro abdominal y la hipertensión arterial), se describen en las siguientes páginas.

Correlación entre Insulina basal con diferentes componentes del síndrome metabólico:

1. Correlación entre insulina basal y la Glicemia basal:

El coeficiente de correlación entre la insulina basal y la glicemia basal fue de 0,2085287 (fuerza de relación débil)

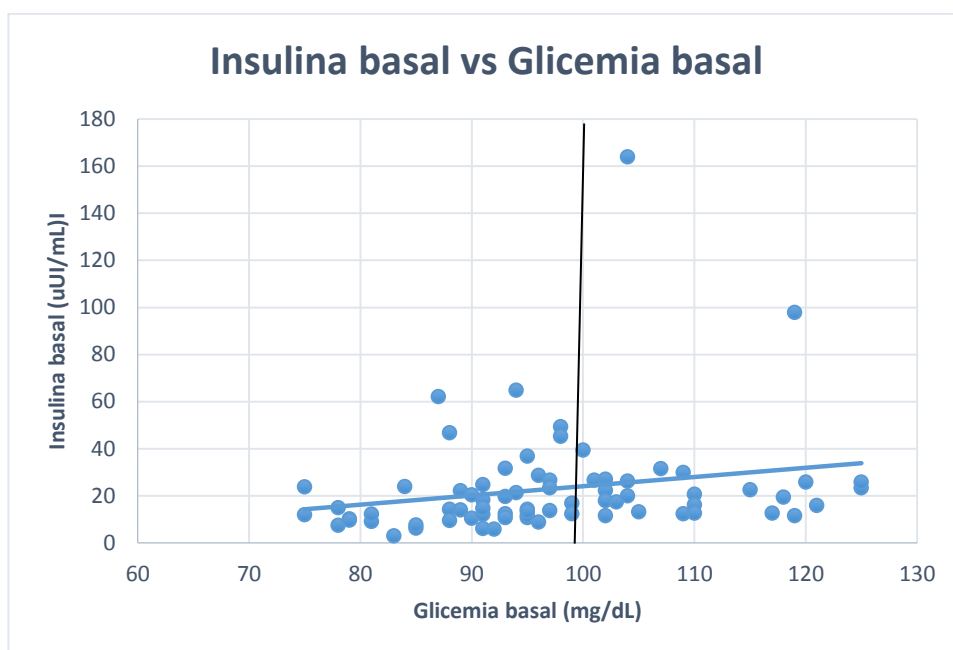


Figura 1: Correlación entre insulina basal y la Glicemia basal

En la población con niveles de glicemia < 100 mg/dL encontramos un nivel de insulina basal en $21,6882 \pm 16,476$ uUI/mL, y en aquellos con glicemia \geq 100 mg/dL el valor de Insulina basal es de $25,519 \pm 31,0709$ uUI/mL. ($P=0,14416$).

2. **Correlación entre Insulina basal y glicemia 2 horas TTGO:** El coeficiente de correlación entre la Insulina basal y la glicemia 2 horas TTGO fue de 0,06739917 (fuerza de relación muy débil).

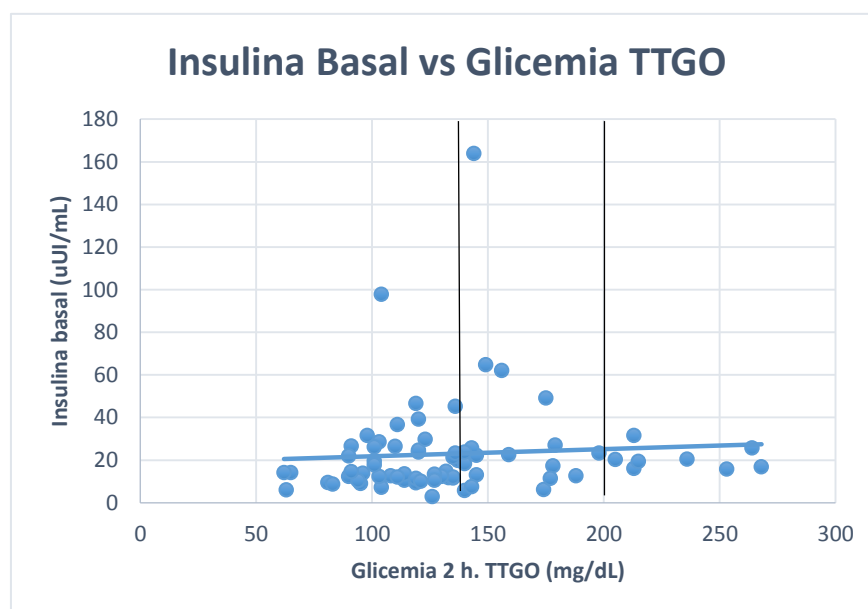


Figura 2: Correlación entre insulina basal y glicemia 2 horas TTGO

En la población con glicemia 2 horas TTGO < 140 mg/dL (grupo A) encontramos un nivel de insulina basal de $19,8374 \pm 15,5173$ uUI/mL, en aquellos con glicemia 2 horas TTGO entre 140 y 199 mg/dL (grupo B) un valor de $23,2075 \pm 37,253$ uUI/mL, y en aquellos con una glicemia 2 horas TTGO ≥ 200 mg/dL (grupo C) fue de $19,9050 \pm 5,3968$ uUI/mL (el valor P entre grupos A y B = 0,191939, entre grupos B y C el valor P = 0,225613 y ente los grupos A y C el valor P = 0,737958).

3. **Correlación entre Insulina basal y el IMC:** El coeficiente de correlación entre el nivel de Insulina basal y el IMC fue de 0,38177087 (fuerza de relación moderada).

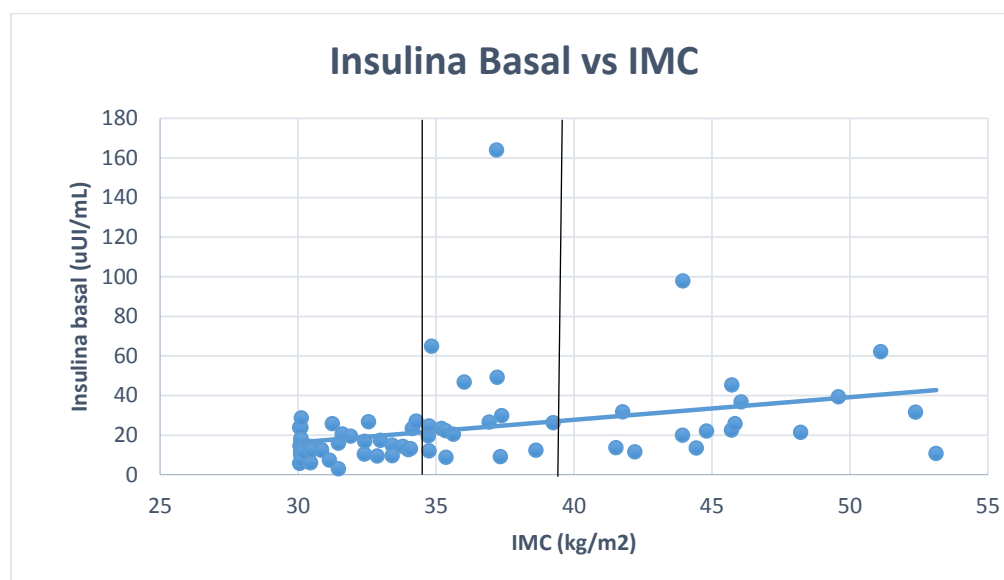


Figura 3: Correlación entre Insulina basal e IMC

En la población con IMC 30-34,9 Kg/m² (grupo A) encontramos un nivel de insulina basal de $16,1066 \pm 9,8115$ uUI/mL, en aquellos con IMC entre 35 – 39,9 Kg/m² (grupo B) el valor de insulina basal de $36,4991 \pm 42,1051$ uUI/mL, y en aquellos con IMC ≥ 40 Kg/m² (grupo C) el valor de insulina basal fue de $31,5437 \pm 22,4141$ uUI/mL. (El valor P entre grupos A y B es = 0,123206, entre grupos B y C el valor P = 0,859811 y entre los grupos A y C el valor P = 0,0941314).

4. **Correlación entre Insulina basal y el perímetro abdominal:** El coeficiente de correlación entre el valor de Insulina basal y el perímetro abdominal fue de 0,29240058 (fuerza de relación débil).

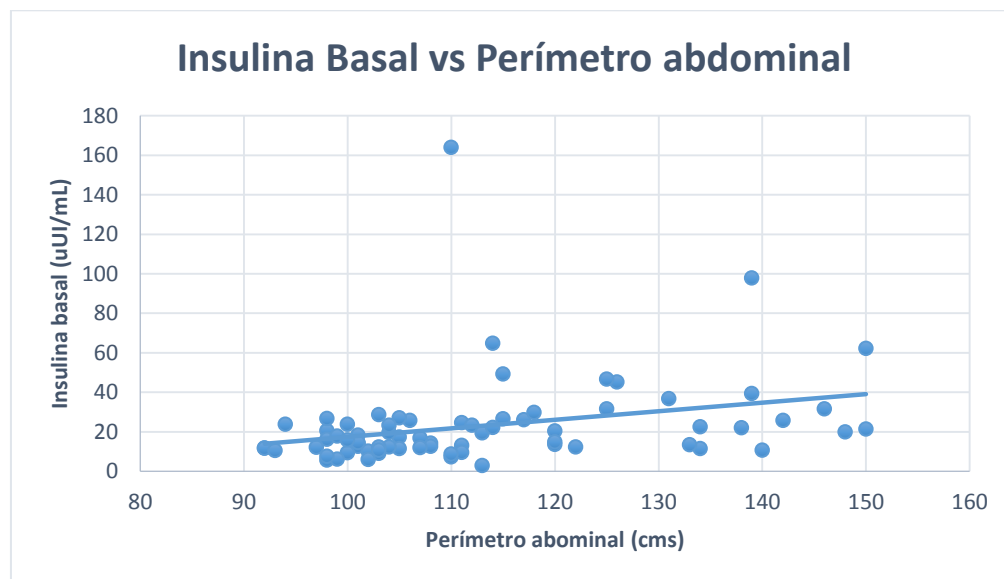


Figura 4: Correlación entre insulina basal y perímetro abdominal

Se observa una tendencia al aumento de insulina basal con el aumento del perímetro abdominal, aunque sin diferencia significativa.

5. **Correlación entre el nivel de Insulina basal y HDL-Colesterol:** El coeficiente de correlación entre el nivel de Insulina basal y el valor de HDL-Colesterol fue de 0,03279653 (fuerza de relación muy débil o ninguna).

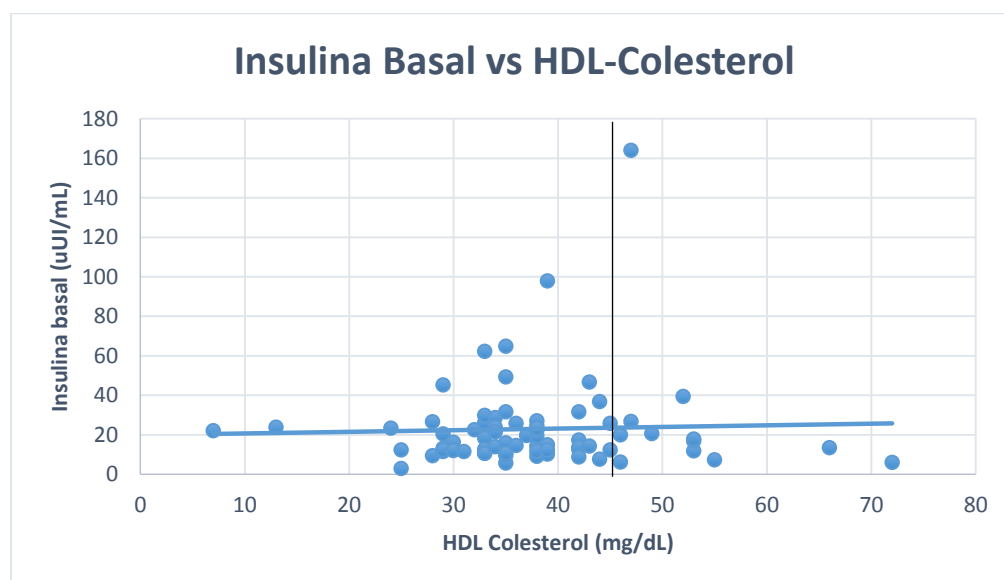


Figura 5: Correlación entre Insulina basal y HDL-Colesterol

En la población con HDL-C < 45 mg/dL encontramos un promedio de insulina basal de $22,0433 \pm 16,3109$ uUI/mL, y en aquellos con HDL-C ≥ 45 mg/L el valor fue de $27,6721 \pm 40,2562$ uUI/mL (valor P = 0,600367)

6. **Correlación entre el nivel de Insulina basal y nivel de Triglicéridos séricos:** El coeficiente de correlación entre el nivel de Insulina basal y el nivel de Triglicéridos séricos fue de 0,32518057 (fuerza de relación moderada).

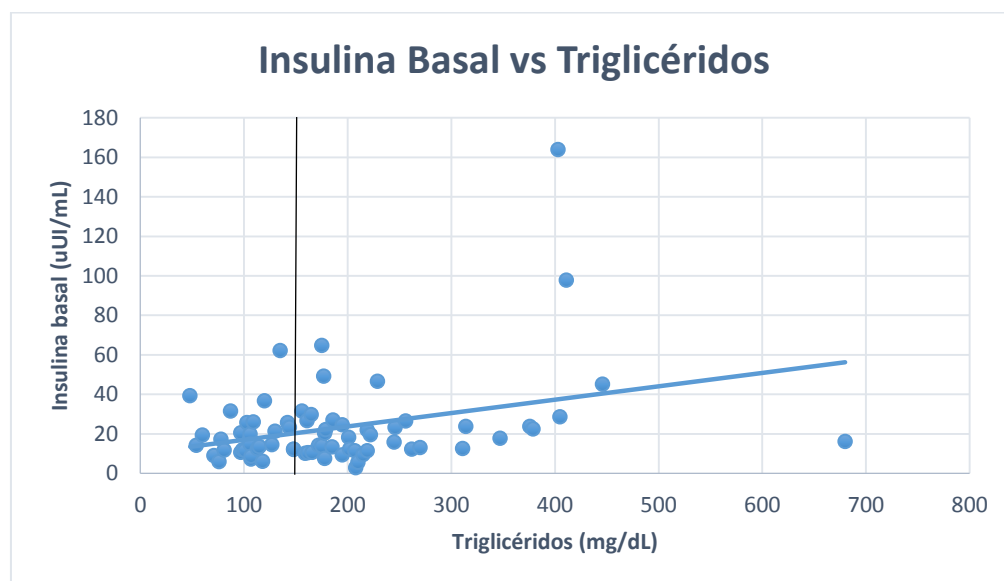


Figura 6: Correlación entre Insulina basal y triglicéridos

En la población con TAG < 150 mg/dL encontramos un valor de Insulina basal de $18,769 \pm 11,8041$ uUI/mL, y en aquellos con TAG ≥ 150 mg/dL el valor fue de $25,9121 \pm 22,7112$ uUI/mL (valor P = 0,137511).

7. **Relación entre el nivel de Insulina basal e HTA:** El promedio de Insulina basal en sujetos SIN HTA fue de $19,4802 \pm 13,1118$ uUI/mL, y en aquellos CON HTA fue de $33,3028 \pm 38,2951$ uUI/mL. ($P = 0,150035$). En aquellos con HTA al dividir en cuartiles el nivel de insulina se encontró 2 personas (11,11%) en el Cuartil 1 (inferior), 5 (27,78%) en el Cuartil 2, 5 (27,78%) en el Cuartil 3 y 6 (33,33%) en el Cuartil 4.

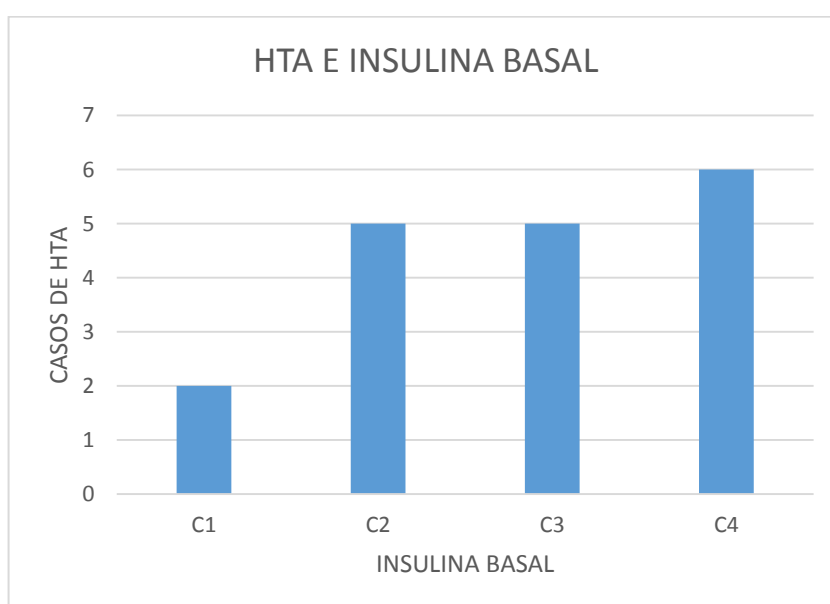


Figura 7: Número de pacientes con HTA en relación a cuartiles de insulina basal

Correlación entre Insulina 2 horas TTGO con diferentes componentes del síndrome metabólico:

1. Correlación entre Insulina 2 horas TTGO y la glicemia basal:

El coeficiente de correlación entre el valor de Insulina 2 horas TTGO y la glicemia basal fue de 0,1223372 (fuerza de relación débil).

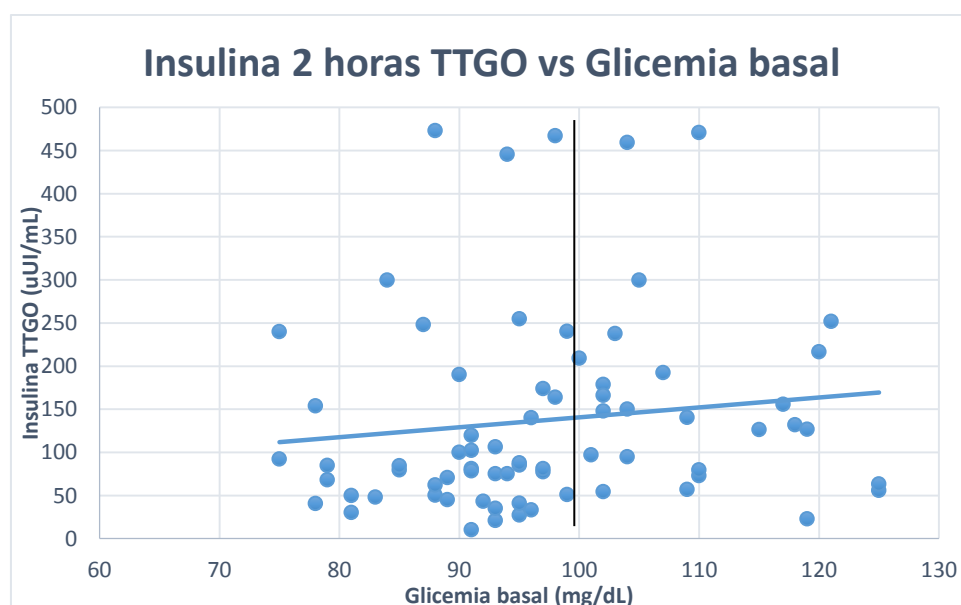


Figura 8: Correlación entre insulina 2 horas TTGO y glicemia basal

En la población con glicemia basal < 100 mg/dL encontramos un nivel de insulina 2 horas TTGO en $122,503 \pm 113,729$ uUI/mL, y en aquellos con glicemia basal \geq de 100 mg/dL un valor de $163,984 \pm 111,975$ uUI/mL ($P = 0,139243$).

2. **Correlación entre Insulina 2 horas TTGO vs glicemia 2 horas TTGO:** El coeficiente de correlación entre la Insulina 2 horas TTGO y la glicemia 2 horas TTGO fue de 0,3515914 (Fuerza de relación débil a moderada).

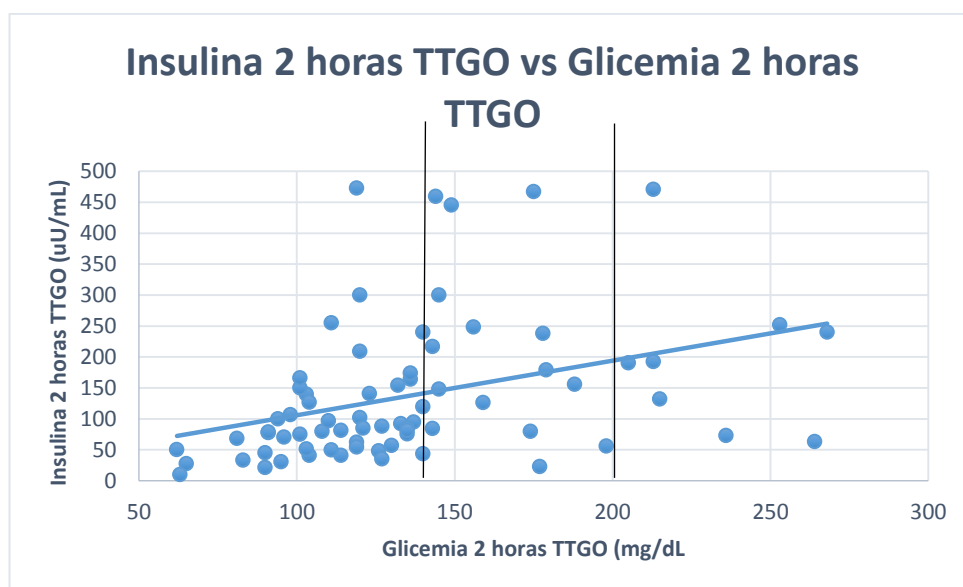


Figura 9: Correlación entre Insulina 2 horas TTGO y glicemia 2 horas TTGO

En la población con glicemia 2 horas TTGO < 140 mg/dL (grupo A) encontramos un nivel de insulina 2 horas TTGO de $101,1474 \pm 82,0283$ uUI/mL, con glicemia entre 140 y 199 mg/dL (grupo B) el valor fue de $201,7488 \pm 140,5739$ uUI/mL, y en aquellos con una glicemia 2 horas TTGO ≥ 200 mg/dL (grupo C) el valor de insulina 2 horas TTGO fue de $201,8062 \pm 129,3908$ uUI/mL. **Valor P entre grupos A y B = 0,009349**, entre grupos B y C valor P = 0,999203, y entre grupos A y C valor P = 0,066044).

3. **Correlación entre Insulina 2 horas TTGO y el IMC:** El coeficiente de correlación entre la Insulina 2 horas TTGO y IMC fue de 0,08820145 (Fuerza de relación muy débil)

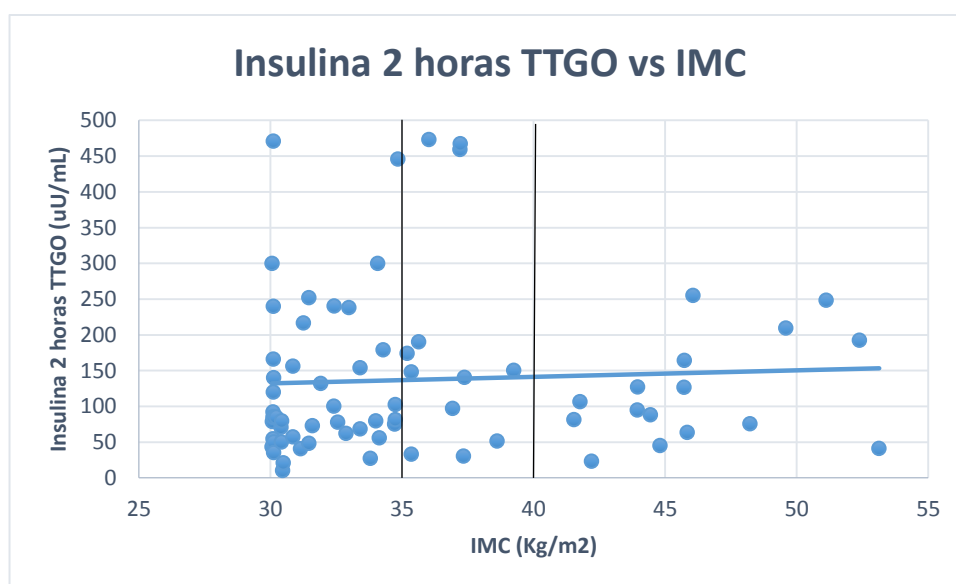


Figura 10: Correlación entre Insulina 2 horas TTGO e Índice de Masa Corporal

En la población con IMC de 30-34,9 Kg/m² (grupo A) encontramos un nivel de insulina 2 horas TTGO de $125,9486 \pm 104,9464$ uUI/mL, en aquellos con IMC entre 35 – 39,9 Kg/m² (grupo B) un valor de $156,8936 \pm 146,0035$ uUI/mL, y en aquellos con IMC ≥ 40 Kg/m² (grupo C) el valor de insulina 2 horas TTGO fue de $152,8877 \pm 80,3495$ uUI/mL. (El valor P entre los grupos A y B = 0,163776, entre los grupos A y C el valor P = 0,400844, y entre los grupos B y C el valor P = 0,395884).

4. Correlación entre Insulina 2 horas TTGO y el perímetro abdominal:

El coeficiente de correlación entre la Insulina 2 horas TTGO y el perímetro abdominal fue de 0,05388101 (fuerza de relación muy débil o ninguna).

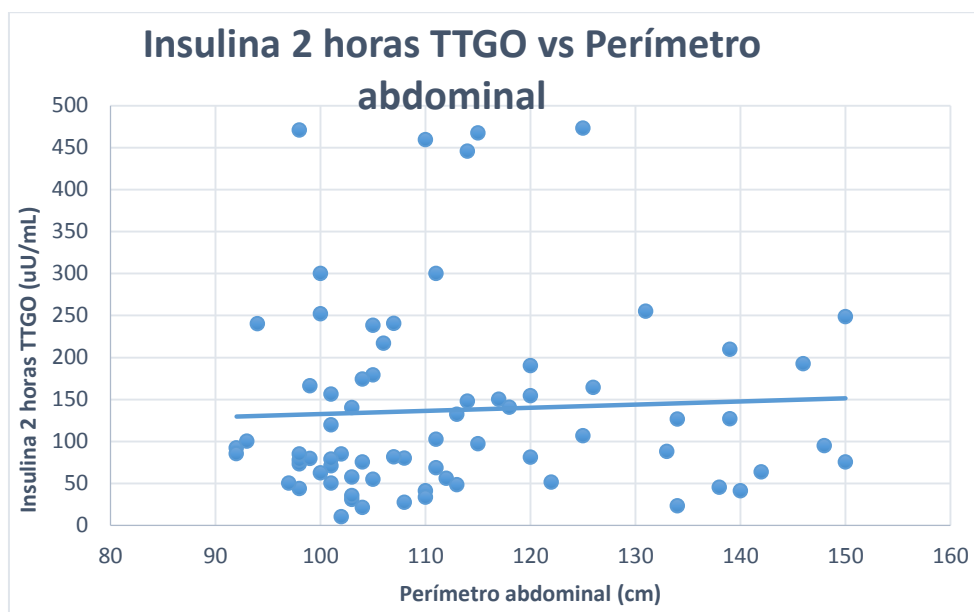


Figura 11: Correlación entre Insulina 2 horas TTGO y perímetro abdominal

No hubo ninguna diferencia en los niveles de insulina 2 horas TTGO en relación con el aumento del perímetro abdominal.

5. **Correlación entre el nivel de Insulina 2 horas TTGO y nivel de HDL-Colesterol:** El coeficiente de correlación entre el nivel de Insulina 2 horas TTGO y el nivel de HDL-C fue de -0,02217004 (fuerza de relación muy débil o ninguna).

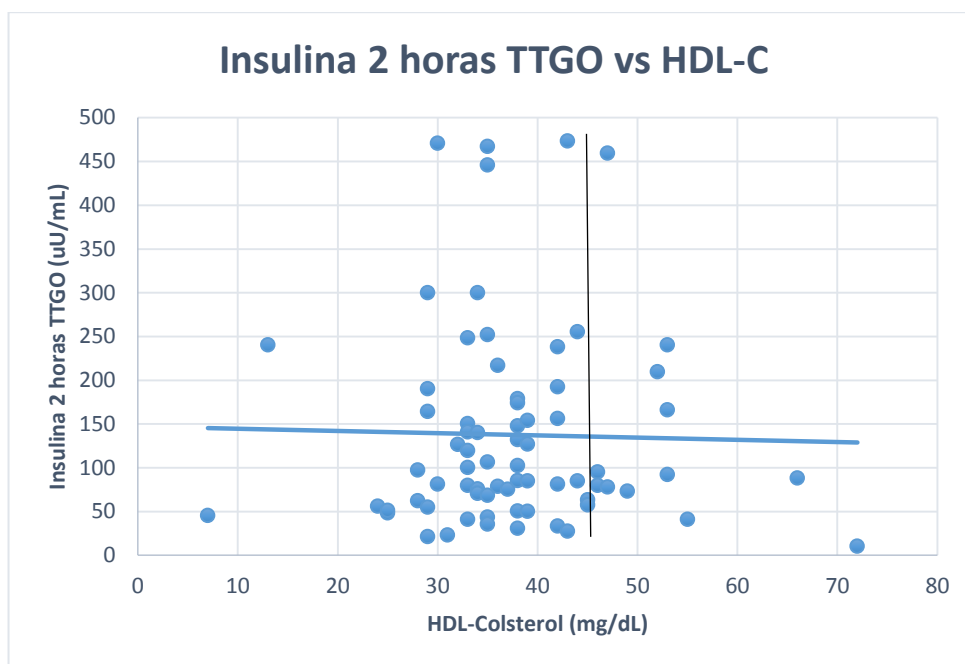


Figura 12: Correlación entre Insulina 2 horas TTGO y HDL-Colesterol

En la población con HDL-C < 45 mg/dL encontramos un promedio de insulina 2 horas TTGO de $22,0433 \pm 16,3109$ uUI/mL, y en aquellos con HDL-C ≥ 45 mg/dL el valor fue de $27,6721 \pm 40,2562$ uUI/mL (valor P = 0,611302).

6. **Correlación entre el nivel de Insulina 2 horas TTGO y Triglicéridos séricos:** El coeficiente de correlación entre el nivel de Insulina 2 horas TTGO y el de Triglicéridos sérico fue de 0,38713085 (fuerza de relación moderada).

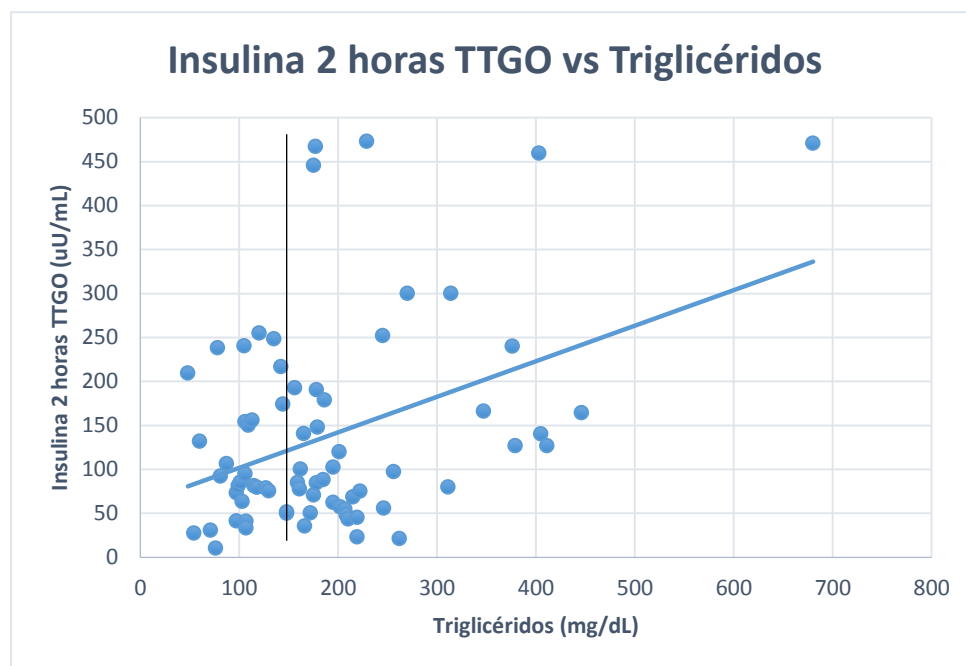


Figura 13: Correlación entre Insulina 2 horas TTGO y triglicéridos

En la población con TAG < 150 mg/dL encontramos un valor de Insulina 2 horas TTGO de $112,3563 \pm 74,2742$ uUI/mL y en aquellos con TAG ≥ 150 mg/dL el valor fue de $137,4821 \pm 114,0851$ uUI/mL ($P = 0,085474$).

7. **Relación entre nivel de insulina 2 horas TTGO e HTA:** El promedio del valor de Insulina 2 horas TTGO en pacientes SIN HTA fue de $129,5056 \pm 96,687$ uUI/mL y en el de aquellos CON HTA fue de $161,4117 \pm 156,221$ uUI/mL. (valor $P = 0,423459$). En pacientes con HTA al dividir en cuartiles el nivel de insulina 2 horas TTGO, se encontró 5 pacientes (29,41%) en el Cuartil 1 (inferior), 2 (11,76%) en el Cuartil 2, 4 (23,53%) en el Cuartil 3 y 6 (35,29%) en el Cuartil 4.

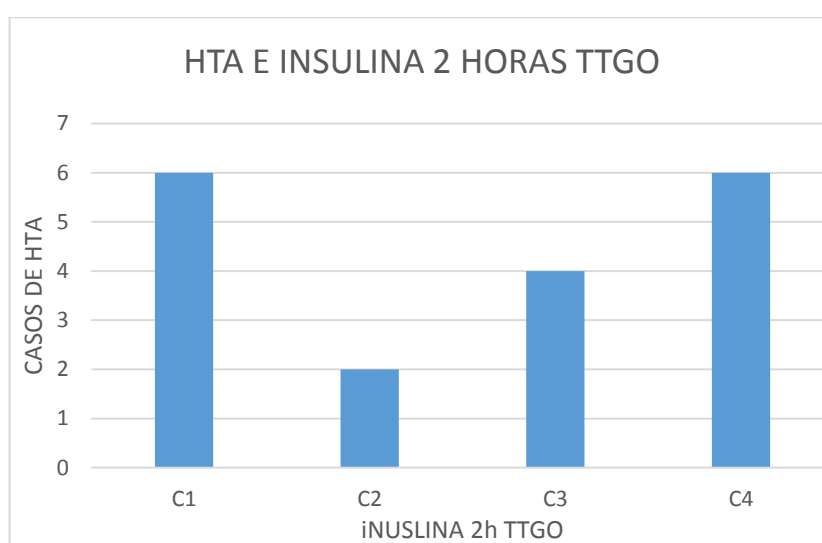


Figura 14: Número de pacientes con hipertensión en relación a cuartiles de insulina 2 horas TTGO

Correlación entre la relación Glucosa/Insulina (G/I) en ayunas con diferentes componentes del síndrome metabólico

1. Correlación entre la relación G/I en ayunas con la glicemia basal:

El coeficiente de correlación entre G/I en ayunas con la glicemia basal fue de -0,2085287 (fuerza de relación débil).

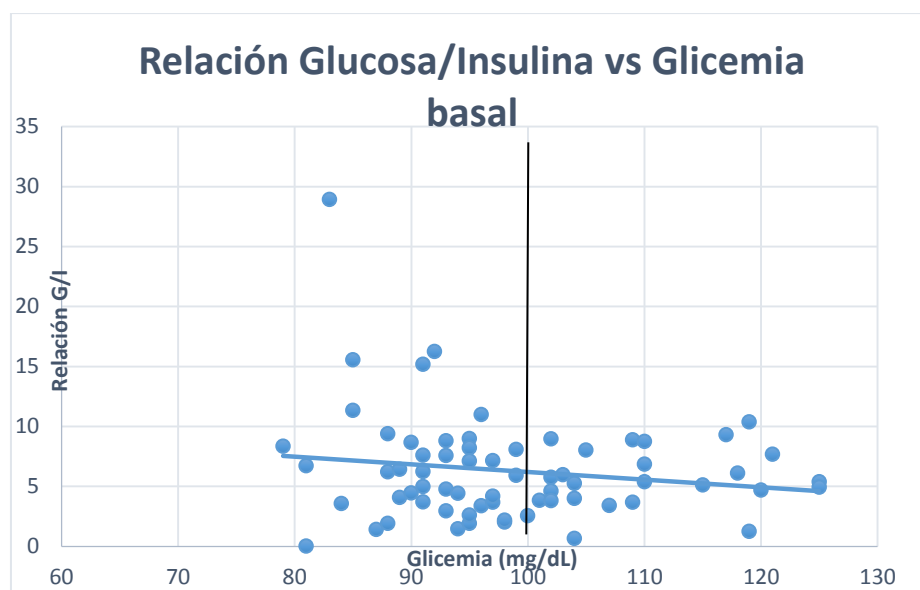


Figura 15: Correlación entre relación Glucosa/Insulina en ayunas y glicemia basal

En la población con glicemia < 100 mg/dl encontramos una media de la relación glucosa/insulina en ayunas de $6,885 \pm 4,955$, y en aquellos con glicemia \geq de 100 mg/dl la relación fue de $5,566 \pm 2,479$ ($P= 0,140337$).

2. Correlación entre la relación G/I en ayunas con la glicemia 2 horas

TTGO: El coeficiente de correlación entre G/I en ayunas y la glicemia 2 horas TTGO fue de $-0,06398409$ (Fuerza de relación muy débil).

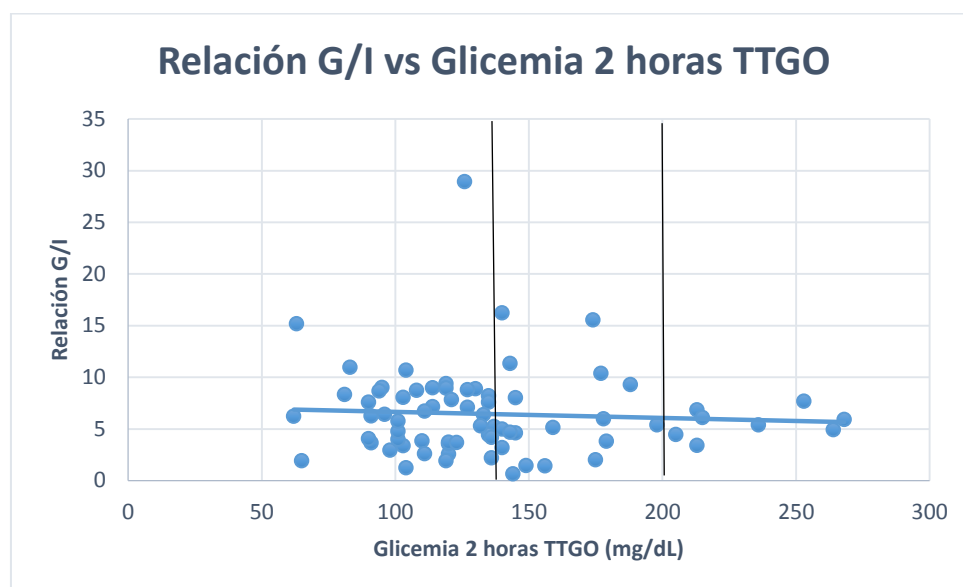


Figura 16: Correlación entre relación Glucosa/Insulina en ayunas y glicemia 2 horas TTGO

En la población con glicemia 2 horas TTGO < 140 mg/dL (grupo A) encontramos la media de la relación glucosa/insulina en ayunas de $6,6391 \pm 4,3386$, en aquellos con glicemia 2 horas TTGO entre 140 y 199 mg/dL (grupo B) la relación de $6,825 \pm 4,6148$, y en aquellos con una glicemia 2 horas TTGO ≥ 200 mg/dL (grupo C) la relación fue de $5,57 \pm 1,3530$. El valor P entre los grupos A y B fue 0,809385, entre los grupos B y C de 0,531681, y entre los grupos A y C de 0,197356.

3. **Correlación entre la relación G/I en ayunas y el IMC:** El coeficiente de correlación entre la relación G/I en ayunas y el IMC fue de $-0,38430522$ (Fuerza de relación moderada).

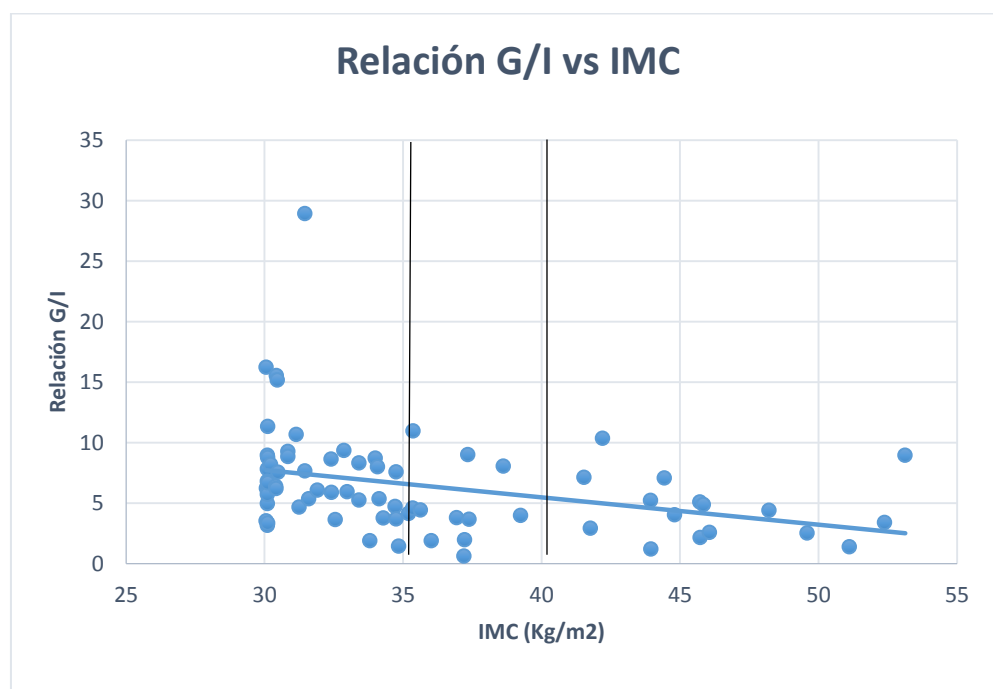


Figura 17: Correlación entre relación Glucosa/Insulina en ayunas y el Índice de masa corporal

En la población con IMC de $30-34,9 \text{ Kg/m}^2$ (grupo A) encontramos un valor de la relación G/I en ayunas de $7,5661 \pm 4,6151$, en aquellos con IMC entre 35 y $39,9 \text{ Kg/m}^2$ (grupo B) la relación fue de $4,7633 \pm 3,0662$, y en aquellos con $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ (grupo C) la relación fue de $4,5937 \pm 2,6573$. **El valor P entre los grupos A y B fue 0,019454**, entre los grupos B y C de $0,879626$, y **entre los grupos A y C de 0,003377**.

4. Correlación entre la relación G/I en ayunas y Perímetro abdominal:

El coeficiente de correlación entre la relación G/I en ayunas y el perímetro abdominal fue de $-0,28571408$ (fuerza de relación débil).

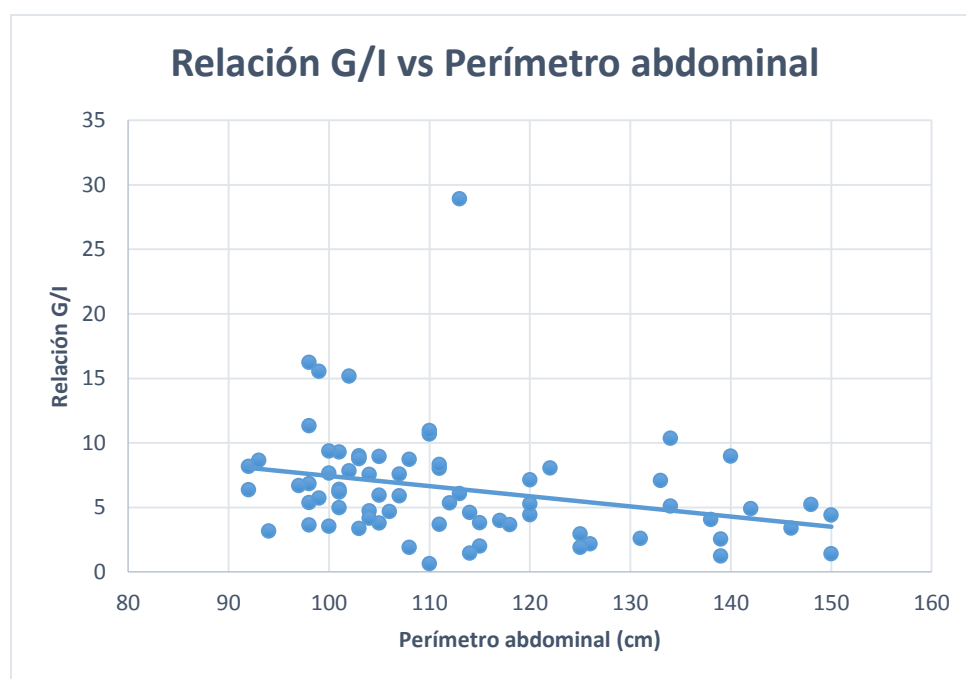


Figura 18: Correlación entre relación Glucosa/Insulina en ayunas y perímetro abdominal

5. Correlación entre la relación G/I en ayunas y el nivel de HDL-

Colesterol: El coeficiente de correlación entre la relación G/I en ayunas y el nivel de HDL-C fue de 0,0515769 (fuerza de relación muy débil o ninguna).

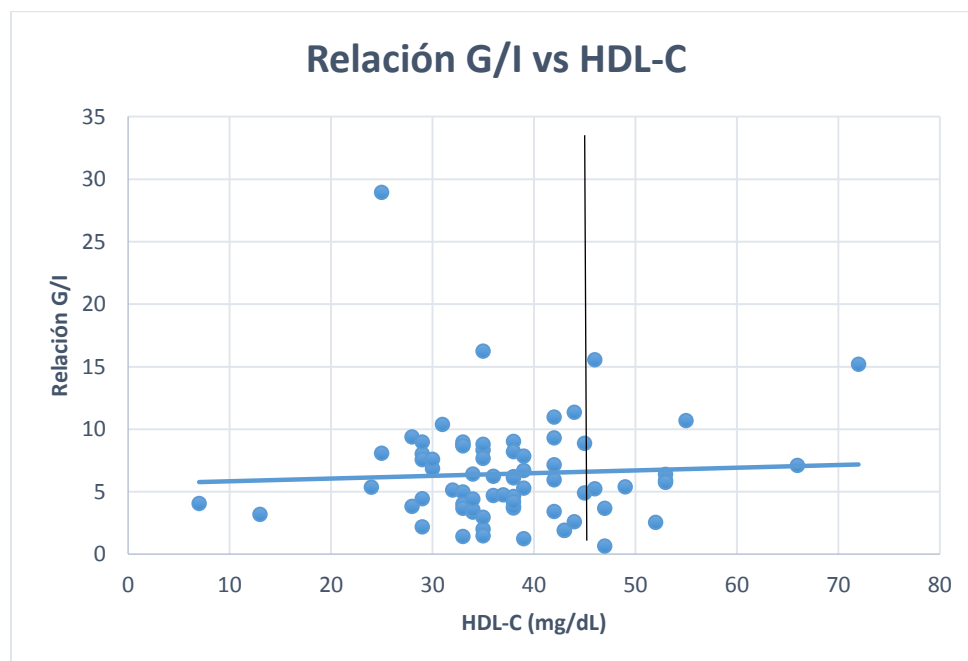


Figura 19: Correlación entre relación Glucosa/Insulina en ayunas y HDL-Colesterol

En la población con HDL-C < 45 mg/dL encontramos una media del valor de la relación G/I en ayunas de $6,3089 \pm 4,235$, y en aquellos con HDL-C ≥ 45 mg/dL la relación fue de $6,975 \pm 4,3145$ ($P = 0,608734$).

6. **Correlación entre la relación G/I en ayunas y el nivel de Triglicéridos:** El coeficiente de correlación entre la relación G/I en ayunas y el nivel de Triglicéridos fue de -0,13916673 (fuerza de relación débil).

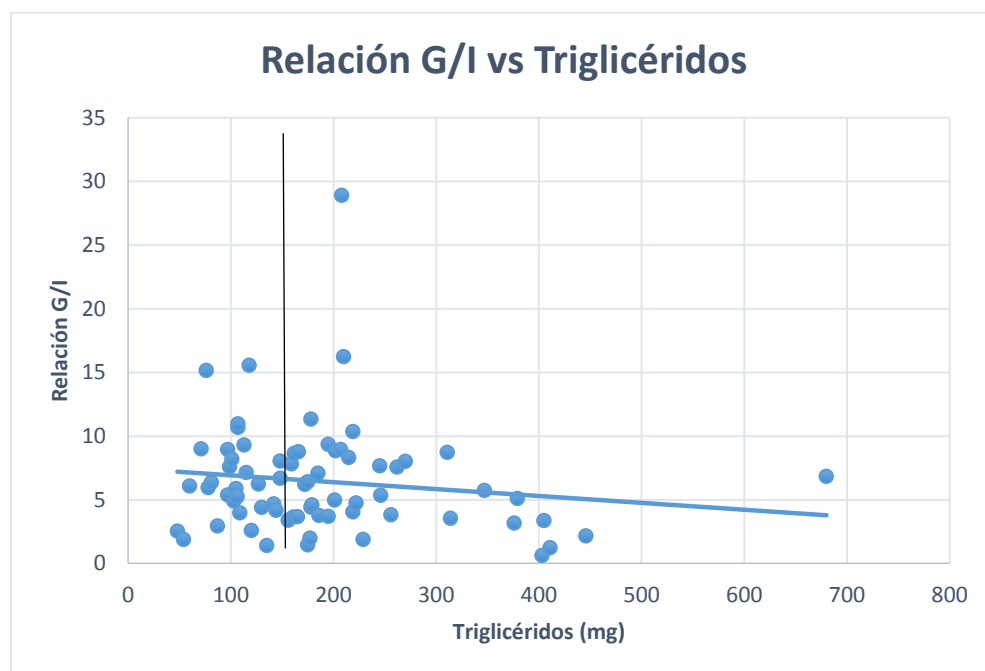


Figura 20: Correlación entre relación glucosa/Insulina en ayunas y triglicéridos

En la población con TAG < 150 mg/L encontramos una media del valor de la relación G/I en ayunas de $6,5703 \pm 3,4219$ y en aquellos con TAG ≥ 150 mg/dL la relación fue de $6,3443 \pm 4,2282$ (P = 0,815330).

7. Relación entre la relación Glucosa/Insulina en ayunas y la HTA: El promedio de la relación G/I en ayunas en pacientes SIN HTA fue de $6,7220 \pm 4,4425$ y en el de aquellos CON HTA fue de $6,4385 \pm 4,2282$ ($P = 0,272860$). En pacientes con HTA al dividir en cuartiles la relación G/I en ayunas se encontró 4 pacientes (22,2%) en el Cuartil 1 (inferior), 5 (27,8%) en el Cuartil 2, 6 (33,3%) en el Cuartil 3 y 3 (16,7%) en el Cuartil 4.

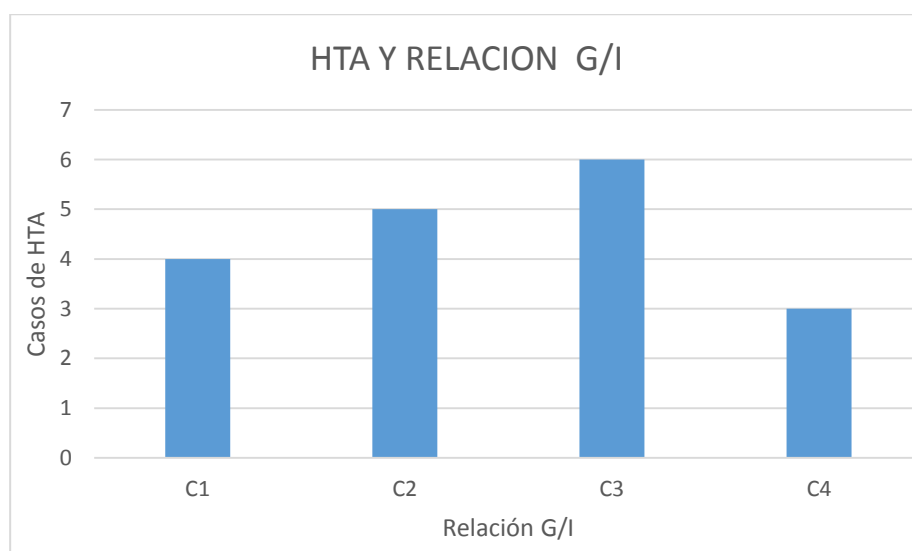


Figura 21: número de pacientes con hipertensión en relación a cuartiles de la relación Glucosa/Insulina en ayunas

Correlación entre HOMA-IR con diferentes componentes del síndrome metabólico

1. Correlación entre HOMA-IR y la glicemia basal:

El coeficiente de correlación entre HOMA-IR y la glicemia basal fue de 0,30145421 (fuerza de relación moderada a débil).

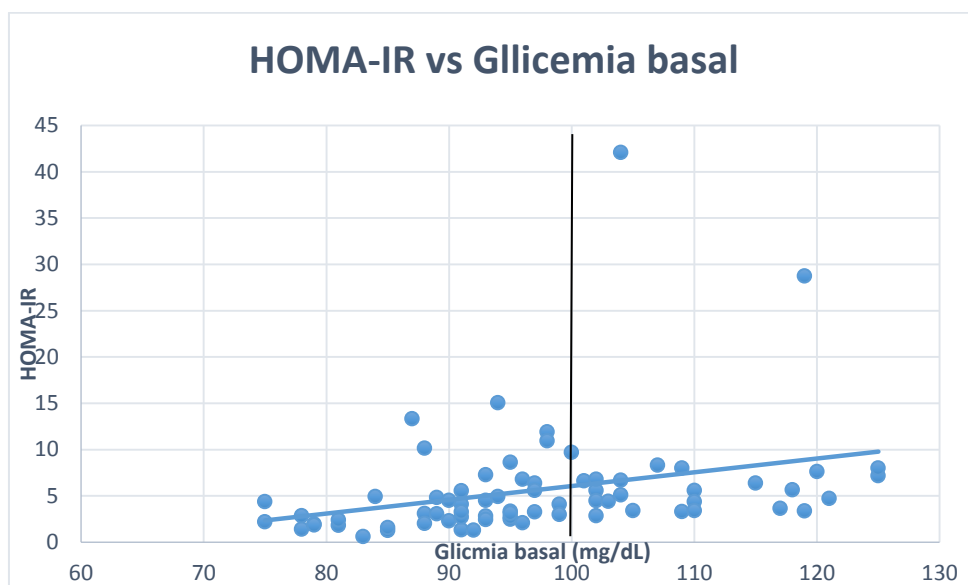


Figura 22: Correlación entre HOMA-IR y glicemia basal

En la población con glicemia < 100 mg/dL encontramos un valor HOMA-IR de $4,351 \pm 3,322$, y en aquellos con glicemia \geq de 100 mg/dL el valor fue de $7,926 \pm 8,507$ (**P = 0,048770**).

2. **Correlación entre HOMA-IR y la glicemia 2 horas TTGO:** El coeficiente de correlación entre el cociente HOMA-IR y la glicemia 2 horas TTGO fue de 0,1017589 (Fuerza de relación muy débil a débil).

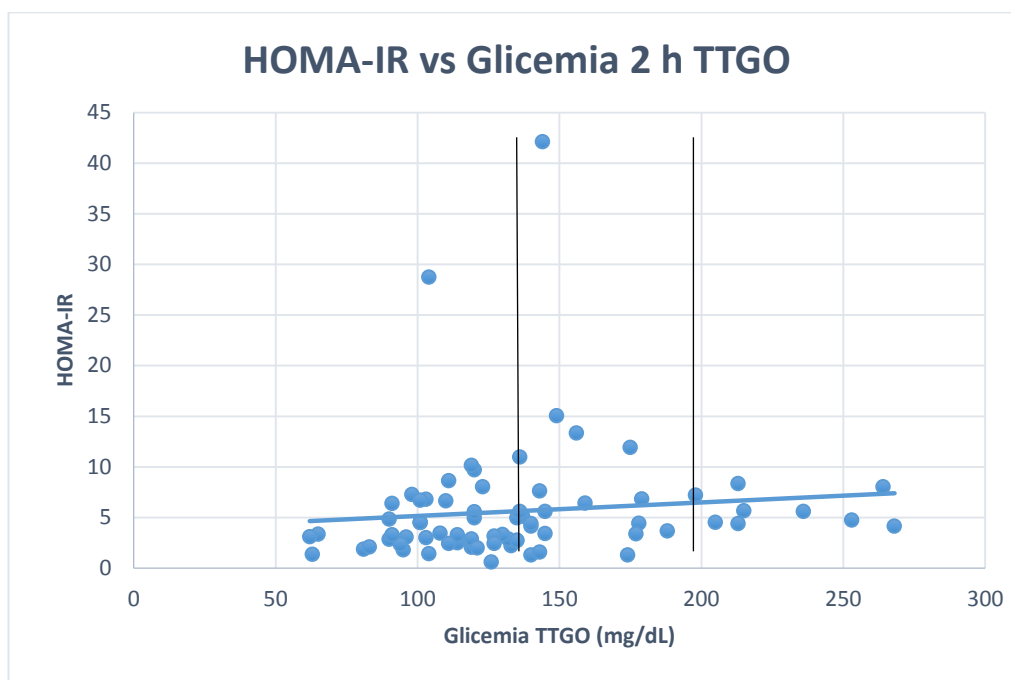


Figura 23: Correlación entre HOMA-IR y glicemia 2 horas TTGO

En la población con glicemia 2 horas TTGO < 140 mg/dL (grupo A) encontramos un valor HOMA-IR de $4,7297 \pm 4,3802$, en aquellos con glicemia 2 horas TTGO entre 140 y 199 mg/dL (grupo B) un valor de $7,9677 \pm 49,3942$, y en aquellos con una glicemia 2 horas TTGO ≥ 200 mg/dL (grupo C) el valor fue de $5,6562 \pm 1,6402$. El valor P entre los grupos A y B es de 0,175731, entre los grupos B y C de 0,325118, y entre los grupos A y C de 0,294801.

3. **Correlación entre HOMA-IR y el IMC:** El coeficiente de correlación entre HOMA-IR y el IMC fue de 0,36040348 (Fuerza de relación moderada).

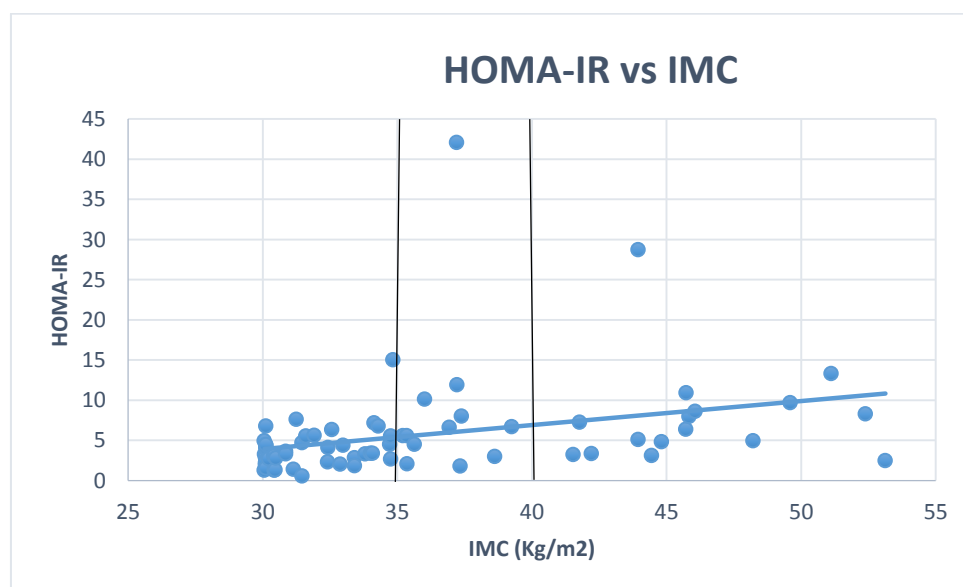


Figura 24: Correlación entre HOMA-IR e Índice de masa corporal

En la población con IMC de 30-34,9 Kg/m² (grupo A) encontramos una media del valor HOMA-IR de $3,8582 \pm 2,4413$, en aquellos con IMC entre 35 y 39,9 Kg/m² (grupo B) un valor de $9,0025 \pm 10,8539$, y en aquellos con IMC ≥ 40 Kg/m² (grupo C) el valor HOMA-IR fue de $8,02813 \pm 6,3211$. El valor P entre los grupos A y B es de 0,130489, entre los grupos B y C de 0,784716 y **entre los grupos A y C de 0,020101.**

4. **Correlación entre HOMA-IR y el perímetro abdominal:** El coeficiente de correlación entre HOMA-IR y el perímetro abdominal fue de 0,2990283 (fuerza de relación débil).

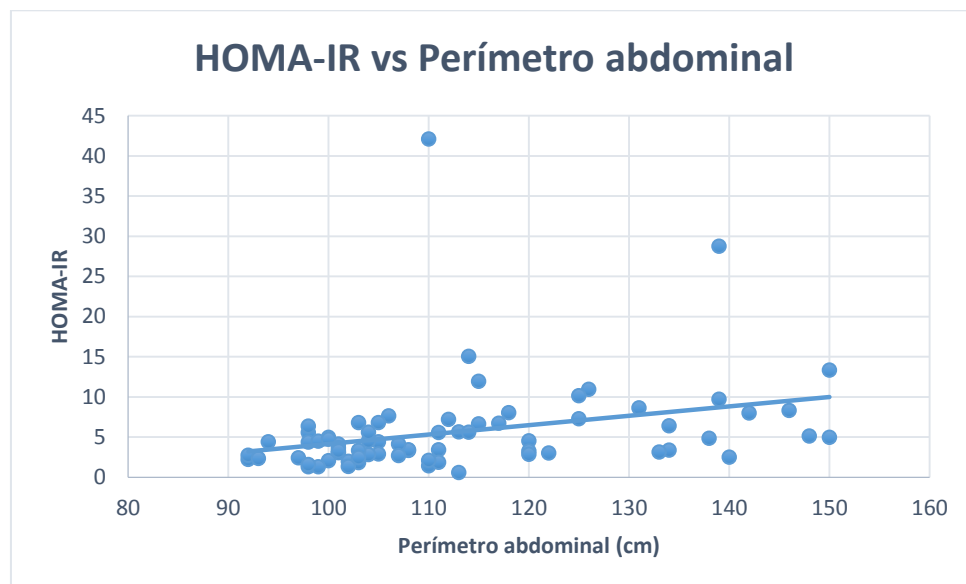


Figura 25: Correlación entre HOMA-IR y perímetro abdominal

5. **Correlación entre HOMA-IR y el nivel de HDL-Colesterol:** El coeficiente de correlación entre HOMA-IR y el nivel de HDL-C fue de 0,04657487 (fuerza de relación muy débil o ninguna).

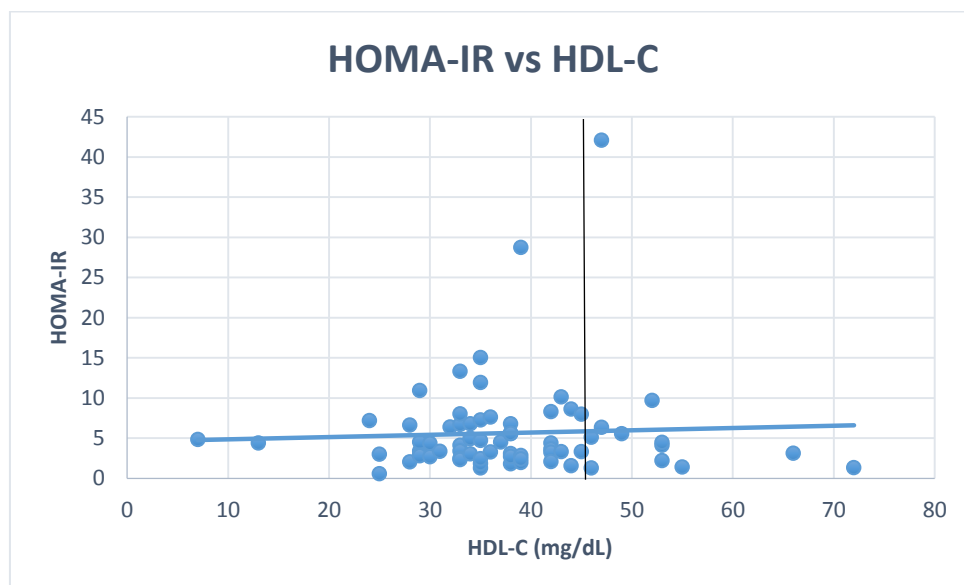


Figura 26: Correlación entre HOMA-IR y HDL-Colesterol

En la población con HDL-C < 45 mg/L encontramos un valor HOMA-IR de $4,3486 \pm 4,3486$, y en aquellos con HDL-C ≥ 45 mg/dL el valor fue de $7,0078 \pm 10,4065$ ($P = 0,559912$).

6. **Correlación entre HOMA-IR y el nivel de Triglicéridos:** El coeficiente de correlación entre HOMA-IR y el nivel de Triglicéridos fue de 0,33862815 (fuerza de relación moderada).

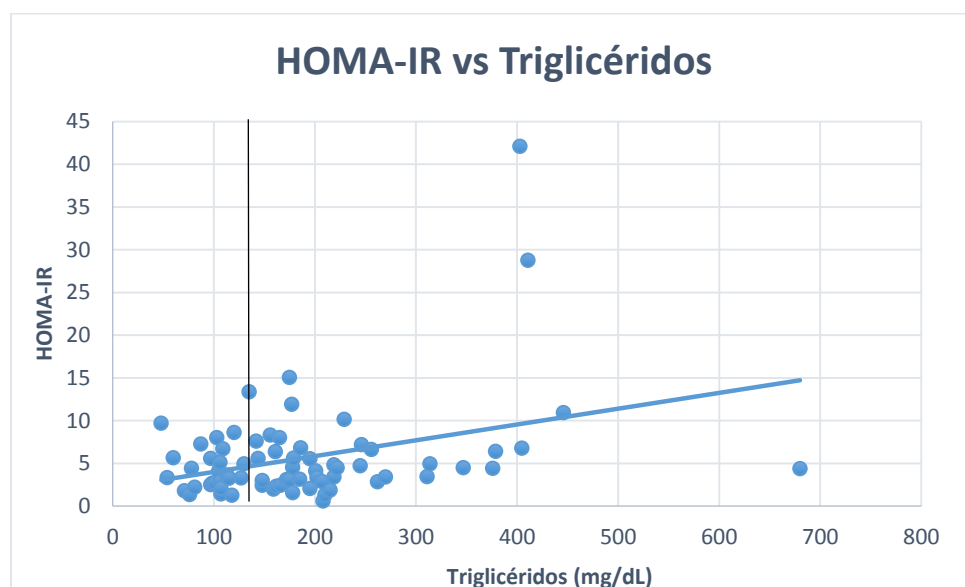


Figura 27: Correlación entre HOMA-IR y triglicéridos

En la población con TAG < 150 mg/dL encontramos una media del valor HOMA-IR de $4,5463 \pm 2,8401$ y en aquellos con TAG ≥ 150 mg/L el valor fue de $5,6422 \pm 5,9554$ ($P = 0,138064$).

7. **Relación entre HOMA-IR con HTA:** El promedio de HOMA-IR en pacientes SIN HTA fue de $4,5781 \pm 3,1142$ y en el de aquellos CON HTA fue de $5,6422 \pm 5,9554$ ($P = 0,097453$). En pacientes con HTA al dividir en cuartiles el valor HOMA-IR se encontró 1 paciente (5,6%) en el Cuartil 1 (inferior), 4 sujetos (22,2%) en el Cuartil 2, 6 (33,3%) en el Cuartil 3 y 7 (38,9%) en el Cuartil 4.

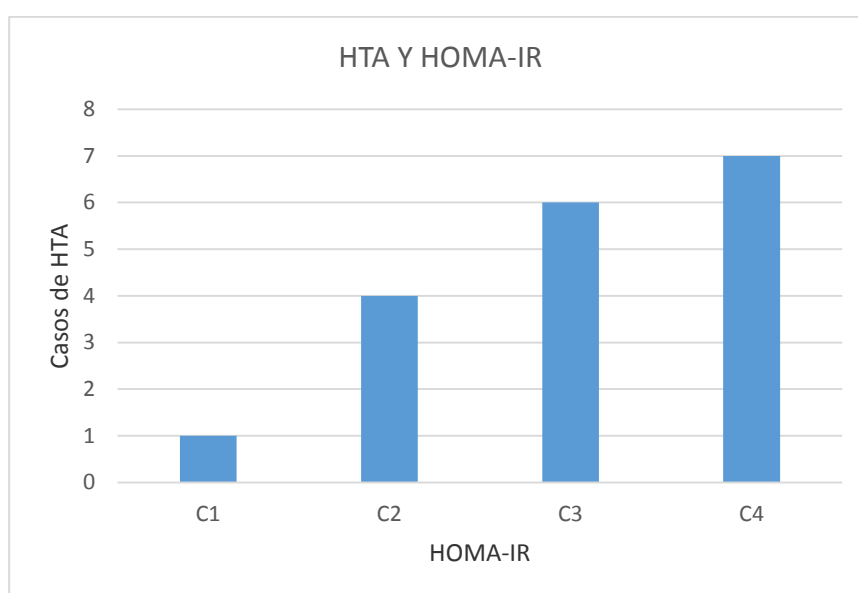


Figura 28: Número de pacientes hipertensos en relación a cuartiles de HOMA-IR

4.2 Discusión:

Fueron evaluados 72 pacientes obesos del sexo masculino para correlacionar el nivel de Insulina (determinado de 4 formas: Insulina basal, Insulina 2 horas post carga de glucosa, relación glucosa/Insulina en ayunas, y la determinación por el método HOMA-IR) con los factores clásicos de riesgo cardiovascular, componentes del síndrome metabólico (obesidad, perímetro abdominal, glicemia en ayunas y 2 horas post carga de glucosa, triglicéridos, HDL Colesterol y presión arterial).

En la evaluación de los resultados del estudio, la correlación del nivel de Insulina sérica en ayunas con la glicemia basal, glicemia 2 horas TTGO, perímetro abdominal y HDL Colesterol fue débil o no hubo ninguna correlación, y sólo se encontró una fuerza de relación moderada con el IMC y el nivel de triglicéridos. En relación a la presión arterial, no hubo diferencias estadísticas en el nivel de insulina en ayunas entre aquellos individuos con y sin hipertensión. Nuestros hallazgos no están de acuerdo con que “las mediciones sustitutas de insulino resistencia son válidos, y los derivados de mediciones en ayunas pueden ser suficientes para medir adecuadamente la resistencia a la insulina en estudios clínicos y epidemiológicos” (Buchanan, Watanabe, y Xiang 2010). Lorenzo et al. (2010) indican que las medidas sustitutas de resistencia a la insulina conteniendo un valor de insulina en ayunas otorgan un valor potencialmente útil acerca de variación interindividual en resistencia a la insulina en un momento determinado de tiempo. Una pequeña información adicional puede ser obtenido por agregar múltiples mediciones de insulina del TTGO, Asimismo que las medidas sustitutas al CHE fueron similarmente correlacionados con riesgos metabólicos y cardiovasculares.

En relación a la correlación de la Insulina 2 horas post tolerancia a la glucosa con la glicemia basal, IMC, perímetro abdominal y HDL Colesterol fue débil o no hubo ninguna correlación, y sólo se encontró una fuerza de relación moderada con la glicemia post TTGO y el nivel de triglicéridos. En relación a

la presión arterial, no hubo diferencias estadísticas en el nivel de Insulina 2 horas post carga de glucosa entre aquellos con y sin hipertensión.

En relación a la correlación de la relación Glucosa/Insulina en ayunas con la glicemia basal, glicemia 2 horas post prandial, perímetro abdominal, HDL Colesterol y Triglicéridos fue débil o no hubo ninguna correlación, y sólo se encontró una fuerza de relación moderada con el IMC. En relación a la presión arterial, no hubo diferencias estadísticas en la relación Glucosa/Insulina entre aquellos con y sin hipertensión.

En la correlación entre HOMA-IR con la glicemia basal y glicemia 2 horas post TTGO, hubo una correlación débil o ninguna, (a diferencia de lo referido por Gutch et al (2015) donde reportan una correlación de 0,65 con glicemia normal y de 0,56 con la tolerancia alterada a la glucosa). Asimismo encontramos que la correlación de HOMA-IR con el perímetro abdominal y HDL Colesterol débil o no hubo ninguna correlación. Encontramos una fuerza de relación moderada con el IMC y los triglicéridos. En relación a la presión arterial, no hubo diferencias estadísticas en el valor e HOMA-IR entre aquellos con y sin hipertensión.

Al separar el grupo de glicemia en ayunas en un grupo con glicemia < 100 mg/dL y otro grupo con glicemia entre 100 y 125 mg/dL (intolerancia a la glucosa en ayunas o prediabetes), no se encontraron diferencias significativas en relación al nivel de Insulina basal, Insulina 2 horas post prandial, relación Glucosa/Insulina en ayunas, y sólo una diferencia de **P = 0,048770** en la valoración de Insulina por HOMA-IR con la glicemia en ayunas.

Al separar el grupo de glicemia post prandial en grupos con glicemia < 140 mg/dL, entre 140 y 199 mg/dL y otro ≥ 200 mg/dL, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en relación al nivel de Insulina basal, relación Glucosa/Insulina en ayunas, HOMA-IR y SI hubo una diferencia significativa entre los 3 grupos en la valoración de Insulina 2 horas post prandial con la glicemia post TTGO.

Al dividir el IMC en grupos de 30 – 34,9 Kg/m², 35 a 39,9 Kg/m² y ≥ 40 Kg/m²) no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en relación al nivel de Insulina basal, Insulina 2 horas TTGO, y si hubo una diferencia significativa entre los 3 grupos en la valoración de la relación Glucosa/Insulina en ayunas, y entre el primer y tercer grupo en HOMA-IR.

Al separar el nivel de HDL Colesterol en grupos de < 45 mg/dL y ≥ 45 mg/dL, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en relación al nivel de Insulina basal, Insulina 2 horas PP, la relación Glucosa/Insulina en ayunas, ni en HOMA-IR.

Al separar el nivel de triglicéridos en grupos de < 150 mg/dL y ≥ 150 mg/dL, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en relación al nivel de Insulina basal, Insulina 2 horas PP, la relación Glucosa/Insulina en ayunas, ni en HOMA-IR.

En relación a la hipertensión hubo más casos de estos en los cuartiles más elevados de insulina basal y HOMA IR, mas no cuando se relaciona con Insulina 2 horas post TTGO y la relación Glucosa/Insulina en ayunas.

En varios estudios (Pantoja-Torres et al 2019), (Giannini et al 2011) se demuestra una correlación de marcadores sustitutos del CHE con la relación triglicéridos/HDL Colesterol, lo cual no fue evaluado en este estudio.

En nuestro estudio no hubo uniformidad en la correlación entre los diferentes indicadores de la concentración de insulina sérica y los factores clásicos de riesgo cardiovascular evaluados, así tenemos que la Insulina basal sólo se relaciona de forma moderada con el IMC y el nivel de triglicéridos; el nivel de Insulina 2 horas post TTGO con la glicemia post TTGO y el nivel de triglicéridos; la relación glucosa/insulina en ayunas solamente con el IMC y el estudio HOMA-IR con el IMC y el valor de triglicéridos. Lo que nos indica que el IMC y el nivel de triglicéridos son los factores de riesgo cardiovascular más relacionados con los indicadores de resistencia a la insulina evaluados.

CONCLUSIONES:

La medición de insulina en las formas evaluadas (Insulina en ayunas, insulina 2 horas post TTGO, la relación glucosa/insulina en ayunas y HOMA-IR), no son útiles para determinar la resistencia a la insulina en el síndrome metabólico.

El IMC y el nivel de triglicéridos son los componentes del síndrome metabólico en que se encuentra una correlación moderada con el nivel de insulina en 3 de los 4 indicadores evaluados de resistencia a la insulina (ambos con insulina en ayunas y HOMA-IR).

HDL-Colesterol es el componente del síndrome metabólico que menos se correlaciona con las 4 formas de medición de insulina evaluada.

La medición de insulina en las formas evaluadas (Insulina en ayunas, insulina 2 horas post TTGO, relación glucosa/insulina en ayunas y HOMA-IR), no es útil para determinar la resistencia a la insulina en el síndrome metabólico. Sin embargo HOMA-IR es el método que más se correlaciona con los componentes del síndrome metabólico ya que ninguno de los métodos evaluados se correlacionó fuertemente con ninguno de los componentes del síndrome metabólico.

RECOENDACIONES:

No se recomienda realizar la medición de insulina en sus diferentes formas evaluadas (Insulina en ayunas, insulina 2 horas post TTGO, relación glucosa/insulina en ayunas y HOMA-IR), para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, ya que ninguno de los métodos evaluados se correlacionó fuertemente con ninguno de los componente del SM y se apoya el criterio, que para el diagnóstico del SM debe ser con los criterios clínicos y bioquímicos del ATP III.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albrink MJ, Meigs JW. (1965). The relationship between serum triglycerides and skinfold thickness in obese subjects. *Ann N Y Acad Sci.*, 131, 673-683.

Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. (2003). Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism. *Diabetes Care*, 26, 3320-3325.

Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. (2003). Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*;; 14, 101-106.

Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. (1967). Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat*, 4, 36-41

Bagdade J, Bierman E, Porte D. (1967). The Significance of Basal Insulin Levels in the Evaluation of the Insulin Response to Glucose in Diabetic and Nondiabetic Subjects. *Clin Invest*, 46(10), 1549–1557.

Banting G, Best Ch, Collip JB, Campbell W, Fletcher AA. (1922). Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. Canadian Medical Association Journal. F2,

Banting FG, Best CH (1922). The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 7:251-266.41-146.

Bernard, C. 1865. *Introducción al Estudio de la Medicina Experimental*. Ed. Fontanella. Barcelona. 1976.

Berson SA, Yalow RS, Bauman A, Rothschild MA, Newerly K. (1956). Insulin-I131 metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects *J. Clin. Invest.* 35,170-190.

Bjorntorp P. (2001). Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities?. *Obes Rev.* 2: 73–86.

Bjorntorp P. (2001). Centralization of body fat. En Bjorntorp P (Eds). *International Textbook of Obesity*. (pp 213–224). New York, Wiley,

Bonadonna R, Del Prato S, Bonora E, Saccomani MP, Gulli G, Natali A, Frascerra S, Pecori N, Ferrannini E, Bier D, Cobelli C, DeFronzo RA. (1996). Roles of glucose transport and glucose phosphorylation in muscle insulin resistance of NIDDM. *Diabetes*. 45:915-925

Bouchardat A. (1883). *Diabetes Mellitus*. Edit. Masson, Paris. Tomado de historia de la diabetes en Uruguay por Víctor Scolpini. Recuperado de <http://www.smu.org.uy>

Buchanan TA, Watanabe RM y Xiang AH (2010) Limitations in Surrogate Measures of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(11):4874–4876

Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, Satterfield S, Newman AB, Goodpaster B, Bauer DC, Holvoet P, Harris TB, de Rekeneire N, Rubin S, Ding J, Kritchevsky SB; Health ABC Study. (2006). Metabolic Syndrome and the Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1595-1602.

Cabezas-Cerrato J, Araujo D. (2003). Resistencia a la acción de la Insulina. Evolución histórica del concepto. Técnicas para el estudio in vivo en humanos. *Endocrinol Nutr.* 50(10), 396-406.

Canova C, Castañeda O, Coloma E. (2000). Resistencia a la Insulina. *Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo*. 5:23-36.

Caro JF. (1991). Clinical review 26. Insulin resistance in obese and non-obese man. *J Clin Endocrinol Metab*. 73:691-696.

Cheal KL, Fahim Abbasi F, Cindy Lamendola C, Tracey McLaughlin T, Gerald M., Reaven GM, Ford ES. (2004). Relationship to Insulin Resistance of the Adult

Treatment Panel III Diagnostic Criteria for Identification of the Metabolic Síndrome. *Diabetes*. 53, 1195-1200.

DCCT Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 329:997-86

DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. (1988). The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 37,667-87.

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 237, E214-E233?

Dinneen SF. (1997). The Postprandial State: Mechanisms of Glucose Intolerance. *Diabetic Medicine*, 14, S19-S24.

Donahoo WT, Eckel RH. (1996). Adipocyte metabolism in obesity. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*. 3,501-507.

Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2001). *JAMA*. 285, 2486–2497.

Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. (2001). Insulin Resistance as a Predictor of Age-Related Diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 86,3574-3578.

Ferranninni E, Haffner SM, Mitchell BD, Stem MP. (1991). Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome *Diabetologia*. 34,416-422.

Flier JS. (1994). Obesity. En Joslin's Diabetes Mellitus 13th edition. (pp 351-362).

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. (2002). Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 287, 356-359.

Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. (1987). Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*. 36, 54-9.

Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, Garvey WT, Gavin JR 3rd, Grunberger G, Horton ES, Jellinger PS, Jones KL, Lebovitz H, Levy P, McGuire DK, Moghissi ES, Nesto RW.(2008). Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologist. *Endocr Pract*. 14(7), 933-46.

Garrow JS, Webster J. (1985). Quetelet's index (W/H^2) as a measure of fatness. *International Journal of Obesity*. 9,147–153.

Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, Pierpont B, Weiss MR (2011). The Triglyceride-to-HDLCholesterol Ratio Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic background. *Diabetes Care* 34:1869–1874.

Goldfarb B. (2005). ADA/EASD Statement Casts Critical Eye on Metabolic Syndrome. Risks may be no more than sum of parts. *DOC News*. 2:1.

Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the national Heart, Lung and Blood Institute /American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 109,433-438.

Grundy S, Barbara Hansen, Sydney CS, Cleeman JI, Richard A. (2004). Clinical Management of Metabolic Syndrome. Report of American Heart Association Heart, Lung and Blood Institute/ American Diabetes Association conference of scientific issues related to management. *Circulation*. 109,551-556.

Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A (2019). Assessment of insulin sensitivity/resistance: *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 190.238.19.

Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB. (2000). Validation of the insulin sensitivity index ($ISI_{0,120}$): comparison with other measures. *Diabetes Research and Clinical Practices*. 47,177-184.

Haffner SM. (1997). Impaired Glucose Tolerance, Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Diabetic Medicine*. 14, S12-S18.

Haffner SM. (2000). Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *British Journal of Nutrition*. 83, Suppl. 1, S67–S7

Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. (1992). Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 41:715-722.

Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev. (1997). The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic Medicine*. 14, S6-S11

Himsworth, HP. (1936). Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* I, 127–130.

Holman R, Jarret R, Harris M, Chiasson J, Melander A, Hope I. (1996). The impaired glucose tolerance challenge. *IDF Bulletin*. 41(1), 6-32.

Hofman PL, Regan F, Jackson W, Jefferies C. (2004). Premature Birth and Later Insulin Resistance. *NEJM*. 351, 2179 -2186.

Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS. (1985). Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*, 28(7), 401-41.

Hsueh W, Law RE, Saad M, Dy J, Feener E, King G: (1996). Insulin resistance and macrovascular disease. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 3,346-354.

Hsueh W, Law RE, Saad M, Dy J, Feener E, King G: (1996). Hypertension and Associated Metabolic Abnormalities — the Role of Insulin Resistance and the Sympathoadrenal System. *NEJM*. 334,374-382.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 24,683-689.

Joslin EP. (1921). The prevention of diabetes mellitus. *JAMA*. 76(2), 79-84.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. (2005). The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 28, 2289-2304.

Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. (2000). Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85, 2402-2410.

Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW (1982) Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 54,254-60.

Kolaczynski JW, Caro JF. (1996). Molecular mechanism of insulin resistance in human obesity. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*. 3, 36-43.

Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. (1983) Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest.* 72, 1150-1162.

Langin D. (2001) Diabetes, Insulin secretion, and the pancreatic beta cell mitochondrion. *NEJM* 345(24), 1772-1774.

Lapidus, L., Bengtsson, C., Larsson, B., Pennert, K., Rybo, E., Sjöström, L., (1984). Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden, *Br. Med. J.* 289, 1257–1261.

Larsson B, Svärdsudd K., Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G., (1984) Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J.* 288, 1401-1404.

Lorenzo C, Haffner SM, Stancakova A, Laakso M (2010). Relation of Direct and Surrogate Measures of Insulin Resistance to Cardiovascular Risk Factors in Nondiabetic Finnish Offspring of Type 2 Diabetic Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5082–5090.

Manish G, Sukriti K, Syed Mohd R, Kumar Keshav G, Abhinav G. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 19 (1).

Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B., Nolan JJ. (2001) A Model-Based Method for Assessing Insulin Sensitivity From the Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care* 24,539-548.

Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. (2000) Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. *Endocrine Review.* 21:585- 618.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment insulin resistance and Beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28,412-419.

McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. (2001) Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 24,460-464

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. (2016) *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z (1985) Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 75,809-817

Monzillo LU, Hamdy O.(2003) Evaluation of Insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutrition Reviews*. 61,397-412.

Mudaliar SR, Henry RR. (1997) Strategies for preventing type II diabetes. *Postgraduate medicine*. 101(01) ,181-189.

Muniyappa R, Madan M (2018) Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans. www.Endotext.org

Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G (1985) The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 34, 1055-1058.

Otten J, Ahrén O, Olsson T. (2014) Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic–euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia* 57:1781–1788.

Pantoja-Torres B, Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, Ranilla-Seguin VC, Benites-Zapata VA. (2019). High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults *Clinical Research & Reviews* 13, 382-388

Pavlov, I. (1927). Los reflejos condicionados. Madrid: Morata, 1997. Tomado de www.historiadelamedicina.org/langerhans.html

Quon MJ. (2001) Limitations of the Fasting Glucose to Insulin Ratio as an Index of Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 86,4615-4617.

Reaven GM. Banting lecture 1988.(1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37, 1595-1607.

Reaven JM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in *Pace*. (2005) *Clinical Chemistry*. 51,931-938.

Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. (1966) Hypertension and Associated Metabolic Abnormalities — the Role of Insulin Resistance and the Sympathoadrenal System. *NEJM* 334,374- 382.

Reaven GM, Brand RJ, Chen YD, Mathur AK, Goldfine I. (1993) Insulin Resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 42, 1324 -1332.

Reaven G. (2002) Metabolic Syndrome. Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 106(3):286-288.

Rudvik A, Månsson M. (2018) Evaluation of surrogate measures of insulin sensitivity-correlation with gold standard is not enough. *BMC Medical Research Methodology* 18:64.

Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, Davis CE, Heiss G (1996) Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metab Clin Exp*, 45,699-706.

Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, Sforza RW, Dallapiccola B, Manco M (2016). Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetologica* 53 (2), 251–260.

Shuldiner A, Yang R, Gong D. (2001) Resistin, obesity, and Insulin Resistance: the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *NEJM*. 345(18), 1345-1346.

Singh B, Saxena A (2010) Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*, 1(2): 36-47.

Soc. of Actuaries. Build and blood pressure study 1959:16.

Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE. (2008) The history of pancreas transplantation: past, present and future *Acta Chir Belg.*,108(3):367-78.

Statist Bull Metropol Life Insur Co. 40; Nov-Dec 1959.

Ten S, MacLaren N. (2004) Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 2526-2539.

The history of diabetes. /www.diabetes.ca/about-diabetes/history-of-diabetes
accedido 15 de Marzo 2018.

Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. (1998) Syndrome X and mortality: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 148:958-966.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. (1998) UK Prospective Tight blood pressure control reduces risks of type 2 diabetes and is cost effective *BMJ*, 317(7160), 720-726.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 352 (9131):837-853

Vague J. (1947) La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Médicale.*30, 339-340.

Vague, J. (1956). The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculosis disease. *Am J Clin Nutr* 4:20-34.

Von Mering J, O. Minkowski. (1889). (1989) "Diabetes Mellitus after Pancreas Extirpation". *Diabetes* 38,109-127.

Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR.(1966) Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1, 1336-7.

Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB: (1999) Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*; 159, 1104–1109.

Wilson P, Gruñid SM. (2003). The Metabolic Syndrome. Practical guide to origins and treatment: Parte I. *Circulation*, 108:1422-1425.

Wilson P, Gruñid SM. (2003). The Metabolic Syndrome. A practical guide to origins and treatment: Part II. *Circulation*, 108:1537-1540.

Wolfgang R, Burkhard H, Guido G, Rolf H, Wolfgang K, Christian H, Hannelore L (2005) Critical Evaluation of Models to Identify Individuals with Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 28:1833-1833.

Yalow RS, Berson SA, (1960) Immunoassay of endogenous plasma insulin in man *J. Clin. Invest.* 39:1157-1175.

Yalow RS, (1978) Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biologic systems. (Nobel Lecture, 8 December 1977) *Science*. 200:1236-1245.

Yalow RS, Glick SM, Roth J, Berson SA. (1965) Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 131:357-373.

Zimmet, P.Z. (1992) Challenges in diabetes epidemiology-From West to the rest. *Diabetes Care*, 15:232–252.

Zuelzer GL. (1924) El tratamiento de la diabetes y el descubrimiento de la insulina. *Semana Médica*. 31: 275-276

Zuelzer GL (1908). Über versuche einer specifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Zeitschrift für Experimentalische Pathologie und Therapie* 5:307-318.

ANEXOS:

FICHA DE DATOS

Correlación de diferentes indicadores de la concentración de insulina con los factores clásicos de riesgo cardiovascular en obesos del sexo masculino.

Nombre:

Edad:

Seguro:

Peso:

Talla:

IMC:

Circunferencia de la cintura:

Presión arterial (1):

Presión arterial (2):

Exámenes laboratorio

	Basal	2h. post carga
Glucosa		
Colesterol Total		
HDL-C		
LDL-C		
Triglicéridos		
Insulina		